Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Dichgans

Antikörperkontrollierte Therapiestudien bei Myasthenia gravis

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTA BARTHLEN-RUHNAU GEB. BARTHLEN
aus Tübingen

1984

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. J. Dichgans

Antikörperkontrollierte Therapiestudien bei Myasthenia gravis

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
CHRISTA BARTHLEN-RUHNAU GEB. BARTHLEN
aus Tübingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Schumm

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. D. Langohr

---

gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	EINLEITUNG	1
1.1	Historie	1
1.2	Die Bedeutung der Antikörper für die	2
1.2.1	Pathogenese	2
1.2.2	Diagnose	4
1.2.3	Klinik	5
1.3	Fragestellung der Arbeit	7
1.4	Bisherige Korrelationsuntersuchungen	8
1.4.1	Plasmaphorese	9
1.4.2	Thymektomie	11
1.4.3	Corticosteroide	12
1.4.4	Azathioprin	13
1.5	Material und Methode	14
1.5.1	Quantifizierung des klinischen Bildes - Scorewerte bei generalisierter Myasthenie	14
1.5.2	Untersuchungsgang	15
1.5.3	Prinzip und Methodik der Antikörperbestimmung	16
1.5.4	Überblick über einzelne Therapiemaßnahmen	18
1.5.4.1	Symptomatische Therapie	18
1.5.4.1.1	Cholinesterasehemmer	18
1.5.4.1.2	Drainage des Duktus thoracicus	18
1.5.4.1.3	Plasmaphorese	19
1.5.4.2	Immunsuppressiva	20
1.5.4.2.1	Azathioprin	20

		Seite
1.5.4.2.2	Corticosteroide	21
1.5.4.3	Thymektomie	22
1.5.4.4	Adjuvans-Therapeutika	22
1.5.5	Therapierichtlinien dieser Arbeit	23
1.5.6	Patienten	26
1.5.7	Statistik	27
B	ERGEBNISSE	28
2.1	Therapiegruppe I - Thymektomie (und zum Teil zusätzlich Monotherapie mit Azathioprin)	28
2.1.1	MG-Score und Antikörpertiterwerte im postoperativen Verlauf	29
2.1.2	Antikörpertiterverlauf	29
2.1.3	Klinische Befunde und Scorewerte	32
2.1.4	Statistik	33
2.1.5	Klinischer Befund und Antikörpertiterbewegungen einzelner Patienten	35
2.2	Therapiegruppe II - Thymektomie und kombinierte immunsuppressive Therapie mit Azathioprin und Prednison	40
2.2.1	Antikörpertiter und MG-Score (klinisches Bild) im Verlauf der Studie	41
2.2.2	Antikörpertiterverlauf	43
2.2.3	Klinischer Befund und Scorewerte	45
2.2.4	Statistik	47
2.2.5	Klinischer Befund und Antikörpertiterbewegungen einzelner Patienten	48
2.3	Gruppe III - Kombinierte immunsuppressive Therapie mit Azathioprin und Prednison	54
2.3.1	Antikörpertiter und MG-Score (klinischer Befund) im Verlauf der Studie	54
2.3.2	Antikörpertiterverlauf	56

		Seite
2.3.3	Klinischer Befund und Scorewerte	57
2.3.4	Statistik	59
2.3.5	Klinischer Befund und Antikörpertiter-bewegungen einzelner Patienten	61
2.4	Gesamtergebnis der Therapiegruppen	67
2.4.1	Antikörpertiterbewegungen und klinisches Bild (MG-Score) im Verlauf der Studie	67
2.4.1.1	aller 38 Patienten	67
2.4.1.2	der Thymektomiepatienten	69
2.4.1.3	der Thymompatienten	71
2.4.2	Antikörpertiter:	71
2.4.2.1	Titerwerte der 38 Patienten	71
2.4.2.2	Titerhöhe und Manifestationsgrad der Myasthenie	72
2.4.2.3	Antikörpertiter im Verlauf der Studie	73
2.4.3	Klinisches Bild und prozentuale Besserungsrate bezogen auf:	74
2.4.3.1	Gruppenzugehörigkeit	74
2.4.3.2	Alter	75
2.4.3.3	Dauer der Erkrankung bis zu Beginn der Therapie	76
2.4.3.4	Geschlecht	77
2.4.3.5	Erkrankungsbeginn und Thymektomie	77
C	DISKUSSION	79
3.1	Antikörper-Titer-Bewegungen und klinisches Bild - Antikörper-kontrollierte Therapie-(AKT)	79
3.2	Thymektomie in der Therapie generalisierter Myasthenien	80
3.2.1	Thymushistologie	82

Seite

3.3 Postoperativer Verlauf - Beziehung von klinischen Scorewerten und Antikörpertitern 82

3.4 Klinischer Verlauf und Bedeutung von klinischen Scorewerten und Antikörpertitern für die Behandlung nach der Thymektomie 85

3.4.1 Klinischer Verlauf, Therapie und Antikörpertiter bei Patienten mit Thymom 87

3.5 Kombinierte immunsuppressive Therapie mit Prednison und Azathioprin 88

3.5.1 Indikationen der immunsuppressiven Therapie und Therapieerfolg 91

3.5.2 Verlauf der Antikörpertiter und der Klinik unter kombinierter immunsuppressiver Therapie 94

3.6 Welche Schlußfolgerungen lassen sich aus der vorliegenden Antikörper-kontrollierten Therapiestudie ableiten? 96

3.6.1 Schlußfolgerungen für das Therapiekonzept 98

3.6.1.1 Die Thymektomie 98

3.6.1.2 Die kombinierte immunsuppressive Therapie 98

D ZUSAMMENFASSUNG 100

E LITERATURVERZEICHNIS

A) Einleitung

1.1 Historie:

Die Vermutung, daß Antikörper infolge eines Autoimmunprozesses bei der Pathogenese der Myasthenia gravis eine entscheidende Rolle spielen, wurde 1960 unabhängig voneinander, sowohl von Simpson, als auch von Nastuk et al. geäussert. Diese Hypothese stützte sich auf Ähnlichkeiten mit typischen Charakteristika anderer Autoimmunerkrankungen. Dazu gehören:

a) die bevorzugte Erkrankung junger Frauen unter 40 Jahren,
b) der Verlauf mit Remissionen und Exazerbationen nach Phasen hormoneller Umstellung, nach Infektionen und Belastung,
c) die gleichzeitige Manifestation von zwei oder mehreren Krankheitsbildern, bei denen eine Autoimmungenese bedeutsam ist (Rheumatoide Arthritis, Oosterhuis et al., 1968; Lupus erythematodes, Schur, 1971; Colitis ulcerosa, Alarcon-Segovia, 1936, Galbraith et al., 1968; Osserman, 1958).

Die transplacentare Übertragung einer zeitlich begrenzten Myasthenie bei Neugeborenen von erkrankten Müttern (Namba et al., 1970) ließ an die Möglichkeit eines im Blut zirkulierenden, über die Placenta in den kindlichen Kreislauf gelangenden, die Krankheit auslösenden Faktors denken. 1974 wurde erstmals von einem spezifischen Antikörper, d. h. Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren, berichtet (Almon et al., 1974) und durch weitere Autoren bestätigt (Aharanov et al., 1975, Appel et al., 1975).
Mit Hilfe von Bungarotoxin, einem Schlangengift, das an Acetylcholin-Rezeptoren spezifisch gebunden wird, kann Lokalisation, Zahl und Funktion der Acetylcholin-Rezeptoren untersucht werden.

Es konnte so gezeigt werden, daß bei Myasthenikern die Menge funktionstüchtiger Acetylcholin-Rezeptoren reduziert ist (Santa et al., 1972, Fambrough, 1973). Der Nachweis, daß die im Serum von Myasthenie-Patienten gefundenen Antikörper gegen Strukturen der postsynaptischen Membran gerichtet sind (Bender, 1975), bestätigte die von Simpson postulierte Autoimmun-Hypothese. Die lange Diskussion, ob der myasthenen Erkrankung ein präsynaptischer Defekt (Elmquuist et al., 1964), ein falscher Transmitter, oder eine verminderte Freisetzung von Acetylcholin zu Grunde liegt (ACH wird in normaler Quantengröße bzw. sogar vermehrt freigesetzt, Ito, 1976), war damit beendet.

1.2 Die Bedeutung der Antikörper für die

1.2.1 P a t h o g e n e s e

In den letzten 10 Jahren brachten Tierexperimente und klinische Beobachtungen wichtige Erkenntnisse zur Klärung der Pathogenese:
Durch Immunisierung von Tieren verschiedener Spezies mit gereinigten ACH-Rezeptoren als Antigen (z. B. aus dem elektr. Organ des Zitteraals) konnte ein, der Myasthenie vergleichbares Krankheitsbild experimentell erzeugt werden, die sogenannte EAMG = experimentell allergische Myasthenia gravis (Patrick et al., 1973, Lennon et al., 1975, Heilbronn et al., 1976). Fulpius und Mitarbeiter konnten 1977 nachweisen, daß sowohl im Blut, als auch im Liquor der immunisierten Tiere mit EAMG hohe Antikörpertiter gegen Rezeptorprotein gefunden werden.
Durch Injektion dieser Antikörper in gesunde Tiere konnte ein, der humanen Myasthenia gravis ähnliches Krankheitsbild, im immunisierten Tier hervorgerufen werden, d. h. die Übertragung dieses, als IgG definierten Eiweißes, ruft z. B. bei der Maus (Toyka, 1977) charakteristische myasthene Symptome hervor.

Als Ursachen des immunologischen Mechanismus bei der Myasthenia gravis werden diskutiert:

a) Eine defekte immunologische Kontrolle durch verminderte Suppressorzellaktivität, der möglicherweise eine Virusinfektion (RNS-Viren konnten in Versuchstiermodellen von Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden, Lewis, 1974) und/oder eine genetische Disposition zu Grunde liegt (signifikant häufige Assoziation von HLA-8-Antigen mit MG) (Hammarström et al., 1975, Pirskanen et al., 1972, Scherbaum et al., 1983).

b) Der Thymus als wesentlicher causaler Faktor.
Möglicherweise differenzieren sich, bei entsprechender genetischer Disposition (Weckerle, 1977), aus Thymusstammzellen, Myoidzellen, an deren Oberfläche ACH-Rezeptoren nachgewiesen sind, die als Antigen einen Autoimmunprozeß induzieren könnten.
Die Zellkulturen von mit Acetylcholin-Rezeptoren immunisierten Tieren ergaben, in Gegenwart von Thymusextrakt, eine Stimulation des Lymphozytenwachstums (Vincent et al., 1976).

Vieles spricht dafür, daß Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren ein wichtiges Prinzip der myasthenen Muskelschwäche darstellen, wenn auch der Pathomechanismus an der Endplatte noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist. Der Hauptdefekt, sowohl der humanen Myasthenie, als auch der experimentell erzeugten EAMG, liegt an der postsynaptischen Membran der myoneuralen Verbindung (Synapse) mit Abflachung und verminderter Fältelung (Engel et al., 1971, 1980) und einer Verminderung der funktionell verfügbaren Acetylcholin-Rezeptoren, nachgewiesen durch eine verminderte Bindung von Alpha-Bungarotoxin (Fambrough, 1973). Ursache dieses Defektes ist eine überwiegend humorale und eine derzeit noch nicht ausreichend aufgeklärte Immunreaktion gegen Acetylcholin-Rezeptoren (Drachman et al., 1980, Vincent et al., 1980).

Pathogenetisch am bedeutsamsten sind, im Serum nachweisbare, Autoantikörper gegen Proteine der Acetylcholin-Rezeptoren (Almon et al., 1974, Aharanov et al., 1975, Bender et al., 1975, Lindstrom, 1976 a und b, Mittag et al., 1976, Kalies et al., 1979, Toyka et al., 1979, Vincent, 1980).

Folgende pathogenetisch bedeutsame Mechanismen des Autoantikörpers an der Synapse werden diskutiert:

- Die Antikörper besetzen zwei Acetylcholin-Rezeptoren (crosslinking) und induzieren dadurch einen um das 2 - 3-fache beschleunigten Abbau.
- Eine komplementabhängige Lyse nach Bindung der Antikörper an den Rezeptor, die vermutlich Hauptursache für die morphologisch nachweisbaren Veränderungen ist. Dementsprechend findet man im synaptischen Spalt, mit Komplement, Antikörpern und Acetylcholin-Rezeptoren besetzte Membranfragmente (Sahashi et al., 1978, Engel et al., 1977, Engel, 1980, 1981, Appel et al., 1981).
- Eine direkte Blockade der Acetylcholin-Rezeptoren durch Antikörper, so daß Acetylcholin keine Depolarisation verursachen kann, obwohl die Ionenkanäle der postsynaptischen Membran ungestört sind (Drachman, 1981, Shibuya et al., 1978).

1.2.2 Diagnose

Die diagnostische Bedeutung der Antikörper gegen ACH-Rezeptorprotein, wie sie im Tierversuch bei einer EAMG erzeugt werden kann, findet sich auch im Serum von MG-Patienten (Aharanov, 1975, Almon et al., 1974, Toyka, 1979) und ihr Nachweis ist für die Diagnose einer Myasthenia gravis beweisend (Lennon et al., 1978).

Je nach Schweregrad der Erkrankung und Antigen-Natur - Antigen z. B. von Ratten (Almon und Appel, 1974) oder vom elektrischen Aal (Aharanov et al., 1975) oder aus Humanmuskulatur (Lindstrom et al., 1976) - die für den Antikörpernachweis im Radioimmunoassay - wie heute üblich - verwendet wird, können bei 70 - 90 % der Patienten mit Myasthenie, Antikörper gegen Rezeptorprotein nachgewiesen werden (Kalies, 1979, Tindall, 1981).
Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis und schwerer Ausprägung der Erkrankung haben häufig höhere Titer, als Patienten mit z. B. rein oculärer Manifestation (Aharanov et al., 1975, Toyka et al., 1979, Kalies et al., 1979, Schumm, 1982).

1.2.3 Die Bedeutung der Antikörper für die Beurteilung des Schweregrades und den Verlauf der Myasthenia gravis

Wenn auch die Antikörper mit hoher Wahrscheinlichkeit bei der Pathogenese der neuromuskulären Störung eine wesentliche Rolle spielen, so läßt sich doch keine sichere interindividuelle Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Antikörpertiterhöhe beweisen (Mittag et al., 1976, Lindstrom et al., 1976, Appel et al., 1975).
Bei symptomfreien Patienten mit klinisch gesicherter Myasthenia gravis können hohe Antikörperkonzentrationen im Serum gefunden werden (de Crousaz, 1978), während bei anderen, mit noch schwererer Symptomatik, keine Antikörper festgestellt werden können (bis zu 10 % der Myasthenia-gravis-Patienten).
Erklärt wird dieser Mangel an Korrelation durch die Heterogenität der Antikörperpopulationen im Serum von Myasthenie-Kranken, wobei mit herkömmlichen Methoden nur jeweils einer der verschiedenen Antikörper bestimmt wird (Mittag, Kornfeld, 1981, Nishitani et al., 1981).

Auch wenn der klinische Schweregrad der Myasthenie, nach bisherigen Befunden nicht sicher mit dem nachweisbaren Antikörpertiter im Serum korreliert, so wurde jedoch bei einzelnen Patienten bei Längsschnittuntersuchungen, unter Anwendung von verschiedenen Therapiemaßnahmen (z. B. Plasmaphorese, Thymektomie, Cortikosteroide) eine Korrelation von Ausprägung der myasthenen Ermüdbarkeit und Höhe der Antikörperkonzentration festgestellt (Dau, 1977, Fambrough, 1973, Lefvert, 1978, Newsom-Davis, 1978, Seybold, 1978, Besinger et al., 1981, Limburg, 1981).
Eine Korrelation zeigen auch die Antikörperbestimmungen bei Säuglingen von Müttern mit Myasthenia gravis. Die Rückbildung der myasthenen Symptome beim Neugeborenen wird von einem postpartalen Abfall der, diaplacentar in den kindlichen Kreislauf gelangten, Antikörpertiter begleitet (Keesey et al., 1977, Schumm et al., 1981).
Insgesamt zeigen aber die bisherigen Untersuchungen verschiedener Autoren über Ausprägung der muskulären Ermüdbarkeit und die Beobachtungen der Antikörpertiterbewegungen unter verschiedenen Therapiebedingungen keine einheitlichen Ergebnisse.
Dafür können folgende Erklärungen herangeführt werden:

- Verschiedene Therapieformen wurden durchgeführt und kontrolliert, z. B. Steroide (Dwyer, 1979), Thymektomie (Appel, 1975, Scadding, 1977), oder Plasmaphorese (Toyka et al., 1979).
- Die Zahl der untersuchten Patienten war sehr klein (Lefvert, 1978, Newsom-Davis, 1979, Appel et al., 1979).

- Die Kontrolle verlief nur über einen kurzen Beobachtungszeitraum (über Wochen, Seybold et al., über 3 - 11 Monate, Newsom-Davis, 1979, Appel et al., Lefvert et al., 1977).
- Die vortherapeutischen Werte fehlten (Scadding et al., 1977) oder es wurden nur wenige bzw. Einzelwerte zur Beurteilung herangezogen (Reuther et al., 1979, Barkas et al., 1979, Newsom-Davis et al., 1979).
- Die Skalierung des klinischen Schweregrades der myasthenen Muskelschwäche war uneinheitlich oder quantifizierbare Befunde zur Verlaufsbeurteilung wurden nur vereinzelt berücksichtigt (Reuther et al., 1979).

1.3 Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen in einer Langzeitstudie klinische Ausprägung der Erkrankung und Antikörptertiter bei definierten Therapien untersucht und korreliert werden.
Dabei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1) Gibt es eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Titerhöhe von Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein und dem Grad der myasthenen Schwäche (= Scorewert) des Patienten?
2) Sind kurzfristige Veränderungen in der Titerhöhe bereits aussagekräftig, oder läßt nur die Langzeitbeobachtung der Antikörpertiter eine signifikante Beziehung zum Scorewert erkennen?
3) Kann man eine Aussage über eine Beziehung von Antikörpertitern und Änderung des Scorewertes machen? Kann somit die Titerdynamik als Index für die Aktivität des Autoimmunprozesses gelten?

4) Können bei der Langzeitbeobachtung der Titerbewegungen retrospektiv intraindividuelle Gesetzmäßigkeiten festgestellt werden? Gibt es ein individuelles Antikörperprofil des einzelnen Patienten?
5) Hat die Antikörpertiterbestimmung Konsequenzen für das Therapiekonzept?

1.4 Bisherige Korrelationsuntersuchungen

Geringe bis signifikante Korrelation von Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein und klinischem Schweregrad der Erkrankung wurde beschrieben, z. B. haben Patienten mit leichter oculärer Symptomatik oder Patienten in Remission geringere Antikörperkonzentrationen im Serum als Patienten mit schwerer generalisierter Symptomatik (Limburg et al., Besinger et al., Ito et al., 1978, Kornfeld et al., 1981, Nishitani et al., 1979).
Eine Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung, Alter, Geschlecht, pathologischen Thymusveränderungen und Höhe der Antikörperkonzentration bei Myasthenie-Patienten ist nicht sicher (Lindstrom et al., 1976/1977, Mittag et al., 1976, Appel et al., 1975, Monnier et al., 1977, Kalies et al., 1979, De Crousaz, 1978, Elias und Appel, 1979, Roses et al., 1981, De Crousaz, 1978, Bradley et al., 1978).
Verschiedene Autoren berichten, daß bei Spontanverläufen der Myasthenie, trotz Besserung der klinischen Symptomatik keine Änderung der hohen Antikörpertiter festzustellen ist. Ihre Aussage stützt sich aber nur auf Einzelbeobachtungen und wenige Antikörpertiterbestimmungen. Sie bezweifeln deshalb nicht nur die direkte pathogenetische Bedeutung der Antikörper, sondern auch die prognostische Aussagekraft der Antikörpertiter zur Verlaufskontrolle.
Ein weiteres Argument ist, daß selbst bei Patienten (ca. 10 %) mit schwerer Symptomatik, keine Antikörpertiter nachzuweisen sind (Appel et al., 1975).

In diesen Studien wurden jedoch verschiedene Methoden zur Antikörperbestimmung benutzt, die z. B. mit Ratten-Acetylcholin-Rezeptoren als Antigen viele falsch negative Ergebnisse liefern, da diese Acetylcholin-Rezeptor-Präparationen unstabil sind (Vincent et al., 1980), so daß eine vergleichende Beurteilung erschwert ist.
Die meisten Untersuchungen, die sich entweder nur auf einzelne Verlaufsuntersuchungen beziehen (Ito et al., 1977, Brunner et al., 1978), oder nur kurze Beobachtungszeiträume aufweisen, haben zudem meist keine einheitliche Skalierung des klinischen Schweregrades bzw. der Zuteilung der myasthenen Symptomatik nach dem für die Verlaufsbeobachtung nicht geeigneten Osserman-Schema.

1.4.1 Korrelationsuntersuchungen bei P l a s m a p h o r e s e

Auch unter der symptomatischen Therapie einer Plasmaaustauschbehandlung finden sich keine einheitlichen Ergebnisse.
Catell et al., 1980 stellte bei 4 Patienten zwar Abfall der Antikörpertiter nach Plasmaphorese fest, aber keine konsekutive Besserung. Die meisten Autoren berichten aber, daß eine enge Korrelation von Antikörpertitern und Besserung der klinischen Symptomatik nach Plasmaphorese besteht (Dau, 1977, Newsom-Davis et al., 1978, Vincent et al., 1979).
Eine Beurteilung dieser Ergebnisse ist schwierig, da infolge schneller Verschlechterung nach einmaliger Austauschbehandlung (steigende Antikörpertiter bereits Stunden bzw. Tage nach der Behandlung) die Antikörper wieder ansteigen und deshalb fast immer zusätzlich eine immunsuppressive Therapie begleitend angesetzt wird.

Zum Beispiel wurde die Plasmaphorese in der Regel mit Steroiden und/oder cytotoxischen Agenzien kombiniert (Dau, 1977, Lefvert, 1979, Newsom-Davis, 1979); Barkas et al., 1979 gaben nach 3 Austauschserien Prednison und Azathioprin, Carter et al., 1980 nach dem Plasmaaustausch zusätzlich für 3 Monate Azathioprin; Reuther et al., 1979 gaben 4 Patienten gleichzeitig während der Plasmaphorese Azathioprin als Dauertherapie, 6 Patienten erhielten dazu noch Prednison und 1 Patient noch Cyclophosphamid. Dau et al., 1977 führten ihre Plasmaphoresebehandlung bei thymektomierten Patienten durch, die unter hoher Decortinbehandlung standen. Die Beurteilung des Anteiles der einzelnen therapeutischen Maßnahmen auf die Reduktion der Antikörper ist somit fast nicht möglich. Noch schwieriger wird die Beurteilung unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Newsom-Davis, 1979, die sowohl unter immunsuppressiver Therapie allein, als auch in Kombination mit Plasmaaustausch paralleles Verhalten von Antikörperabfall und klinische Besserung fanden. Demnach bezweifeln sie nicht nur wie auch Hawkins et al., 1981 die synergistische Wirkung von Plasmaphorese und immunsuppressiver Therapie, wie sie von anderen Autoren beschrieben wird (Dau, 1977/1980, Kornfeld et al., 1981, Lefvert, 1979, Behan, 1977), sondern zeigen an Hand einiger Patienten eine Aktivierung der Immunreaktion, gemessen am Antikörpertiter, auf.

Auch gegenläufiges Verhalten von Antikörpertitern und klinischer Besserung nach Plasmaphorese wurde beschrieben (Kornfeld et al., 1981, Riley, 1980), und von Kornfeld nur durch die Heterogenität (Kornfeld et al., 1980) der Antikörperpopulationen erklärt. Für die erst Tage nach der Plasmaphorese einsetzende Besserung sei die Reduktion der Antikörper nur indirekt verantwortlich. Durch die Eliminierung der, sonst im Überschuß vorhandenen Autoantikörper gegen Rezeptor-Protein, könne die schnelle Nachsynthese funktionstüchtiger Acetylcholin-Rezeptoren zum Tragen kommen, die sonst durch die Antikörper besetzt und beschleunigt abgebaut würden.

Die Heterogenität der Antikörper wird von Nishitani et al., 1979 bestätigt, der bei der Bestimmung von Antikörpern im Serum von Myasthenie-Patienten, zwei verschiedene Methoden verwandte. Er vermutet zwei von einander differierende Immunantworten, die für die Bildung heterogener Antikörper verantwortlich seien.

1.4.2 Korrelationsuntersuchungen bei Thymektomie

Nishitani et al., 1979 berichtet von einer Verlaufsstudie (1 - 4 Jahre) mit Antikörperbestimmungen vor und nach Thymektomie und beobachtete postoperativ ein paralleles Verhalten von klinischer Besserung und Antikörpertitersenkung. Er stellte, wie auch Scadding et al., 1977 fest, daß, je länger der zeitliche Abstand zur Thymektomie, desto geringere Antikörpertiter bestimmt wurden.
Deutlicher Abfall der Antikörperkonzentration (während eines Beobachtungszeitraumes von maximal 90 Tagen) nach Thymektomie und gleichzeitig klinischer Besserung beobachtete Newsom-Davis bei 3 Patienten (Newsom-Davis, 1979).
Vincent et al., 1979 sahen bei 11 thymektomierten Patienten postoperativ einen deutlichen Abfall der Antikörper, während sie bei 4 von 5 ebenfalls thymektomierten Patienten, die allerdings ein Thymom aufwiesen, keine Änderung des postoperativen Antikörpertiters feststellten.

Eine signifikante Korrelation fanden auch Limburg et al., 1979, ohne genau zu spezifizieren, welche Zusatztherapien verabreicht wurden, bei 10 thymektomierten Patienten. Allerdings hatten auch sie, wie Nishitani et al. (Beobachtungszeitraum durchschnittlich 10 Monate), bei ca. 20 - 30 % der Patienten eine Verschlechterung des klinischen Bildes und konstant niedrige Antikörpertiter festgestellt. Auch Appel et al., 1979 bestätigt bei 4 von 5 Patienten, daß eine Besserung möglich ist, ohne daß die Antikörpertiter fallen.

Fehlende Korrelation zwischen Antikörpertiter und klinischem Befund, nach Thymektomie als einziger Therapie, wurde auch von Roses et al., 1981 bei der Verlaufsbeobachtung von 5 Patienten, die sich nach durchschnittlich 27 Monaten alle in der Vollremission befanden, beschrieben. Er bestätigt damit die Befunde von Olanow et al., 1980 und die Verlaufsuntersuchung von Seybold, 1978 bei 26 Patienten, die zum Teil zusätzlich mit Prednison behandelt wurden. In einer nur kurzen Beobachtungszeit von 17,6 Wochen fand er keine Korrelation zwischen dem postoperativen Befund und der Höhe der Antikörpertiter.

1.4.3 Korrelationsuntersuchungen bei Corticosteroiden

Seybold und Lindstrom, 1979 führten eine Corticosteroid-Langzeitstudie mit 9 Patienten durch, unter Vergleich von Steroiddosis, klinischem Status und Antikörpertitern. Sie konnten bei 8 Patienten zu Beginn der Therapie, deutlichen Abfall der Antikörpertiter, bei gleichzeitiger Besserung des klinischen Bildes feststellen, die teilweise auch bei Reduktion der Steroiddosis anhielt. Bei Exazerbationen der myasthenen Schwäche unter Steroidtherapie folgte nicht immer eine Änderung der Antikörperkonzentration. Die klinische Besserung (gemessen am Armhalteversuch) war nicht von der Höhe der Steroiddosis abhängig, denn auch unter relativ geringer Dosierung waren sowohl sehr gute Besserung, als auch starker Antikörperabfall beobachtet worden. Sie stellten aber bei den meisten Patienten eine nicht signifikante, aber doch deutliche Beziehung zwischen Antikörperabfall und Ansprechen auf die Steroidmedikation fest.
Bei allen mit Prednison behandelten Patienten (n = 18) fanden Tindall et al., 1980 deutliche Besserung bei einer Reduktion der Antikörper um 50 %, wobei Ansprechen auf die Therapie und Schnelligkeit des Abfalls unterschiedlich waren.

Limburg et al., 1979 beobachteten klinische Besserung unter Prednisontherapie und Antikörperabfall, bei 9 Patienten, ohne jedoch Unterschiede in der Geschwindigkeit der Titerreduktion bei verschiedenen Therapiemaßnahmen (Azathioprin, Thymektomie, Azathioprin + Prednison bei weiteren 29 Patienten) festzustellen.
Vincent et al., 1979 aber beobachteten bei 6 von 8 Patienten unter Corticosteroidtherapie schnelleren Abfall der Antikörperkonzentrationen verglichen mit Azathioprin, ohne genauere Angaben über klinische Befunde zu machen. Die enge Korrelation, die Lefvert et al., 1977, bei allerdings grobem klinischem Score, zwischen Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern und klinischem Status des Patienten unter Steroiden feststellte, wird von Appel et al., 1979 bezweifelt.

1.4.4 Korrelationsuntersuchungen bei Azathioprin

Limburg et al., 1981 berichten von 4 Patienten, die unter alleiniger Azathioprintherapie Besserung, bei gleichzeitig niedrigen Antikörpertitern zeigten. Ein Patient wies Verschlechterung und Anstieg der Antikörpertiter auf.
Es wird nicht angegeben, wie lange die Behandlung dauerte, in welchen Zeitabständen und wie oft gemessen wurde. Ohne exakte klinische Angaben ist auch die Untersuchung von Vincent et al., 1979 die, bei sehr kurzen Beobachtungszeiten, die positive Korrelation bestätigt.
Eine sehr langsame Reduktion von Antikörpertitern unter gleichzeitiger klinischer Besserung wurde auch von anderen Autoren festgestellt (Hawkey et al., 1981, Newsom-Davis, 1979, Lefvert et al., 1978). Reuther et al., 1979 untersuchten 9 Patienten vor und während Azathioprintherapie (bei 3 Patienten zusätzlich Gabe von ACTH) und stellten bei 7 Patienten eine Reduktion der Antikörper bei klinischer Besserung fest (bei allerdings geringer Zahl von Antikörpermeßwerten - 1 - 3 Bestimmungen).

1.5 Voraussetzungen für die vorliegende Studie

1.5.1 Quantifizierung des klinischen Bildes - Scorewertberechnung bei generalisierter Myasthenie

Die Zuordnung des Ausprägungsgrades der Myasthenie wird üblicherweise nach dem Klassifizierungsschema von Osserman vorgenommen (Typ I = lokalisierte oculäre Myasthenie, Typ II a = leichte generalisierte Myasthenie, Typ II b = schwere generalisierte Myasthenie mit Beteiligung der Atemmuskulatur, Typ III = akute, schnell-progrediente Myasthenie, Typ IV = chronische Myasthenie, die sich aus Typ II a oder II b entwickelt hat). Diese Einteilung ist aber nach unseren und den Erfahrungen anderer Autoren (Mertens et al., 1969/1973) zu grob und für die Verlaufsbeobachtung der myasthenen Muskelschwäche nicht ausreichend.

Ein gut reproduzierbarer, gegen die subjektiven Einflüsse durch den Untersucher relativ unempfindlicher Score, der auch geringe Veränderungen der myasthenen Ermüdbarkeit Rechnung trägt, wurde von der Arbeitsgruppe Schumm/Besinger/Toyka, 1980, entwickelt.
Die Manifestation der Muskelschwäche wurde in verschiedene Schwerpunkte unterteilt und oculäre von facio-pharyngealen und generalisierten Myasthenien abgegrenzt. Da facio-pharyngeale und generalisierte Symptome immer, wenn auch unterschiedlich stark, kombiniert sind, wurde die Ausprägung der generalisierten und facio-pharyngealen Symptomatik für die Bewertung des Schweregrades zusammengefaßt (siehe Tabelle 1). In die statistische Auswertung wurde in der vorliegenden Studie nur die Scorewertberechnung der generalisierten (I) und facio-pharyngealen (II) Symptome einbezogen, und zu einem Scorewert (I + II : 2 = Score) addiert. Die Bewertung der oculären Symptome erfolgte mit einem gesonderten Score.

1.5.2 Untersuchungsgang

Bei 38 Patienten mit generalisierter Myasthenie wurden systematisch Antikörper-kontrollierte Langzeittherapiestudien durchgeführt. Vor jeder Therapie bzw. Therapieänderung wurden Scorewert und Antikörperkonzentration bestimmt und danach für 4 Wochen wöchentlich und dann in etwa 3-monatigen Abständen kontrolliert.

Tab. 1 Scorewertberechnung bei generalisierter Myasthenie

1.1 Generalisierte Symptome	normal 0	gering 1	mäßig 2	stark 3	sehr stark 4
Arme vorhalten[+] 90° stehend	360"	180"	90"	>30"	< 30"
Kopf halten, liegend 45° von Unterlage	120"	90"	45"	>20"	< 20"
Beine hochhalten liegend re. Bein 45°	120"	90"	60"	>30"	< 30"
Vigorimeter Abfall innerhalb 25 s (2Hz)	0-10 %	10-20 %	20-30 %	30-40 %	40"
Vitalkapazität	♂ 3500 ml	2500 ml	2000	>1500	<1500
	♀ 3000 ml	2000 ml	1700	>1300	<1300

1.2 Faciopharyngeale Symptome		1	2	3	-
Mimik	normal	Lidschluß nicht optimal	Lagophthalmus Mundschlußinsuffizienz	fast fehlende Mimik	-----
Kauen	normal	selten, z. B. abends ermüdbar	wenige Bisse	Sonde	-----
Sprechen	normal	Ermüdbarkeit b. langem Sprechen	Ermüdbarkeit n. wenigen Worten	bulbäres Sprechen	-----
Schlucken	normal	selten Verschlucken	häufiges Verschlucken	Sonde	-----

[+] Einzelne Parameter mit ihrer Gewichtung. Generalisierte MG werden nach den Parametern 1.1 und 1.2 berechnet. Summe der Gewichte der Einzelparameter geteilt durch die Zahl der gemessenen Parameter ist gleich Score-Wert (0-3,5).

1.3 Oculäre Symptome		1	2	3	-
Ptosis	normal	Simpson +	spontan leicht	spontan schwer	-----
Augenmuskulatur	normal	1-3 Muskeln paretisch	mehr als 3 Muskeln paretisch oder 1-3 schwer paretisch	schwere Parese alle bzw. mehr als 3 Muskeln	-----

1.5.3 Prinzip und Methodik der Antikörperbestimmung

Für die klinische Diagnostik und die Bestimmung der Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren haben sich besonders die Immunopräzipitations-Assays als sensitivste Methode (Nishitani et al., 1981) bewährt, die seit Jahren von Lindstrom, 1977, Monnier und Fulpius, 1977 und in modifizierter Weise in München (Fateh-Moghadam, 1979) durchgeführt werden. Die diagnostische Spezifität des Tests wird anhand der Untersuchung eines Reverenzkollektivs klinisch gesunder Personen sowie von Patienten mit Autoimmunerkrankungen bzw. anderen Muskelkrankheiten geprüft.
Die Basis aller immunologischer Nachweisverfahren ist die Antigen-Antikörper-Reaktion. Als Antigen dienten bei dieser Methodik ACH-Rezeptoren aus Humanmuskulatur, die mit dem 125 J-markierten Alpha-Bungarotoxin (Schlangengift) eine irreversible Bindung eingehen. Da das Antigen polyvalent ist, wird Bungarotoxin an einer spezifischen Bindungsstelle angelagert, die nicht der des Antikörpers entspricht. Die markierten ACH-Rezeptoren werden mit den Patientensera inkubiert und dieser Komplex wird dann mit Antihuman-IgG ausgefällt. Aus der Radioaktivität im Niederschlag, die im Gamma-Counter bestimmt wird, kann mit Hilfe der spezifischen Aktivität des 125 J-Bungarotoxins die Menge des ausgefällten ACH-Rezeptor-Antikörper-Komplexes ermittelt werden.
Almon (1974) stellte fest, daß markiertes Bungarotoxin nur dann präzipitiert werden kann, wenn IgG an den 125-J-Bungarotoxin ACH-Rezeptoren-Komplex gebunden ist. Falsch positive Ergebnisse sind also ausgeschlossen.

Die Bindung von Antikörpern an den ACH-Rezeptor wird durch die Anlagerung von Bungarotoxin nicht gestört, so daß man annehmen kann, wirklichen Aufschluß über die Titerhöhe zu erhalten.

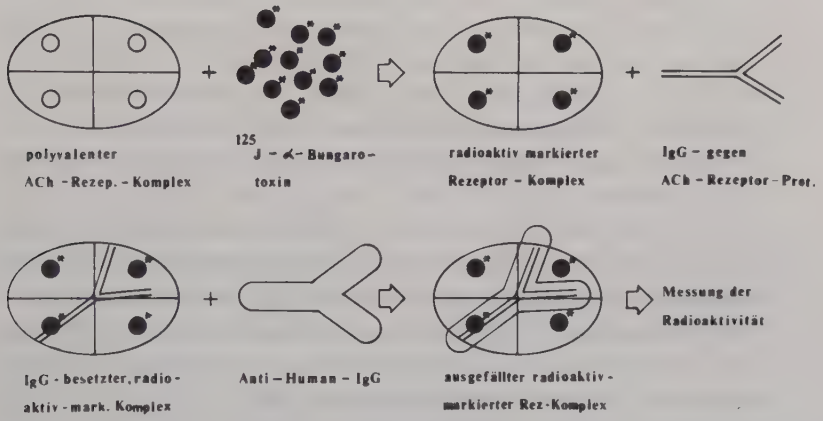


Abb.1 Prinzip der Antikörper-Titer Bestimmung im Serum von MG-Patienten

---

Die Antikörper wurden im Institut für Klinische Chemie der Universität München (Prof. Dr. A. Fateh-Moghadam) bestimmt. Die Einheit der Titer ist: Absolutwert x 10^{-9} pmol Bungarotoxin-Bindungsstellen/ml im Serum (Referenzbereich Erwachsene: bis 0,4 x 10^{-9} pmol/ml).

1.5.4 Überblick über einzelne Therapiemaßnahmen und Therapierichtlinien dieser Arbeit

1.5.4.1 Symptomatische Therapie

1.5.4.1.1 Cholinesterasehemmer

Zur symptomatischen Therapie werden seit Mary Walker (1934) Cholinesterasehemmer zur Behandlung der Myasthenie eingesetzt. Diese ACH-Inhibitoren hemmen das Abbauenzym für ACH an den Rezeptoren der postsynaptischen Membran und verdrängen nach dem Massenwirkungsgesetz die Cholinesterase von den mit Acetylcholin besetzten Rezeptoren und erhöhen somit das Angebot von ACH an den Rezeptoren der postsynaptischen Membran.
Anticholinergika verlängern die elektrophysiologisch nachweisbaren Miniaturendplattenpotentiale (MEPP) (Kordas, 1968/1972) und bewirken außerdem eine längere Abfallphase des MEPP's vermutlich durch verlängerte Komplexbildung, die auf einer verzögerten Diffusion von ACH aus dem synaptischen Spalt beruht (Großman und Struppler, 1977).

1.5.4.1.2 Drainage des Duktus thoracicus

Die Drainage des Duktus thoracicus führt zur Eliminierung der Antikörper und/oder der immunkompetenten Lymphozyten. Eine etwa 14-tägige Duktusdrainage vermag den größten Teil der immunologisch geprägten Lymphozyten zu entfernen (Bergstrom, 1973, Eckman et al., 1977).
Der Effekt setzt etwa nach dem 4. - 10. Tag nach Drainagebeginn ein und erreicht nach 2 Wochen, bei täglicher Eliminierung von 4 - 8 Milliarden Lymphozyten seine volle Wirkung.

Nach Beendigung der Drainage nehmen die myasthenen Symptome in dem gleichen Maße zu, wie sie sich während der Duktusdrainage gebessert haben (Bergström et al., 1973), erreichen aber manchmal nicht mehr die primäre Intensität. Die Gefahr bei der Duktus thoracicus-Drainage besteht im Auftreten septischer Komplikationen infolge der immunologischen Abwehrschwäche.

1.5.4.1.3 Plasmaphorese

Seit 1976 (Pinching et al., 1976, Lisak et al., 1977, Dau, 1979, Newsom-Davis et al., 1979) wurde wiederholt über den erfolgreichen Einsatz von Plasmaphorese, d. h. Plasmaaustausch zur Eliminierung bzw. Reduzierung von Antikörpern im Serum von Myasthenie-Patienten, berichtet.
Wiederholte Plasmaphoresen können bei akuten Myasthenien mit lebensbedrohlichen Symptomen, aber auch in chronischen therapieresistenten Fällen, zur raschen und ausgeprägten Besserung führen.
Positive Langzeiteffekte auf klinischen Status und Antikörpertiter können durch die Plasmaphorese nur dann erzielt werden, wenn sie mit immunsuppressiven Maßnahmen, wie Steroiden und cytotoxischen Agenzien kombiniert werden (Lefvert, 1979, Newsom-Davis, 1979).
Der therapeutische Nutzen des Plasmaaustausches wird durch die Gefahr bedrohlicher infektiöser, allergischer und hämatologischer Komplikationen erheblich relativiert. Beschrieben sind 3 Lungenembolien (Reuther, 1979) mit Todesfolge, 1 Hirnembolie (Dau et al., 1977), Herzinfarkt und 1 Fall von bakterieller Endocarditis (Pinching et al., 1976). Inzwischen sind 23 Patienten bei dieser Behandlung verstorben (Lamat, 1982).

1.5.4.2 Immunsuppressiva

1.5.4.2.1 Azathioprin

Seit den 70-er Jahren werden Antimetaboliten, wie Mercaptopurin, Cyclophosphamid oder Azathioprin zur Behandlung der Myasthenie eingesetzt (Balzereit, 1965, Mertens und Hertel, 1973). Konsequent wird die Behandlung in Kombination mit anderen Therapien erst seit 3 Jahren (Hertel, 1979) durchgeführt. Die kombinierte Behandlung mit Azathioprin und Pyridostigmin zeigt, daß die Pyridostigmin-Dosis häufig reduziert (Mertens et al., 1973, Matell et al., 1981) und auch die positive Wirkung nach Plasmaaustausch verlängert werden kann (Hertel et al., Reuther et al., 1979).

Azathioprin hat zwei immunsuppressive Wirkungen:

1) Es führt zur Reduktion der Gesamtzahl der im Blut zirkulierenden B- und T-Lymphozyten, wobei junge T-Zellen besonders empfindlich sind (Mertens und Hertel, 1977).
2) Es hemmt die sich ständig wiederholende spezifische antigene Stimulation auf die blastogene Reaktion der Lymphozyten d. h., es verhindert die Induktion einer humoralen Antikörperantwort auf einen Antigen-Reiz.

Weitere Zytostatika wie z. B. Alkylantien (Endoxan^{R} = Cyclophosphamid) wurden in der Therapie der Myasthenie wegen der schweren Nebenwirkungen bisher kaum eingesetzt. Erfolgreicher Einsatz von Cyclophosphamid wurde bisher nur von Perez et al., 1981 beschrieben.

1.5.4.2.2 Corticosteroide

Anfang der 50-er Jahre wurde sowohl Cortison, als auch ACTH, zuerst empirisch in der Therapie der Myasthenie eingesetzt (Shy et al., 1950, Torda et al., 1950, Glaser et al., 1952). Wegen der meist beobachteten initialen Verschlechterung wurden Corticosteroide bis Ende der 60-er Jahre wenig, dann aber seit 1971 (Engel et al., 1971, Warmolts, 1972) mit Erfolg als alternierende Langzeittherapie angewandt.

Die Wirkung von Corticosteroiden bei der Behandlung der Myasthenie wird auf zwei Mechanismen zurückgeführt:

1) Direkter Einfluß auf die neuromuskuläre Übertragung: Im Tierversuch wurde nachgewiesen, daß unter Steroideinfluß (Birnberger et al., 1976) eine vermehrte Erregbarkeit der Motoneurone besteht (Wilson et al., 1974, Riker et al.).
2) Weitaus bedeutender scheint die lympholytische Aktivität der Steroide besonders für T-Lymphozyten zu sein. Nach Untersuchungen von Abramsky et al., 1975 soll zu Beginn der Steroidtherapie eine Erhöhung der Lymphozytentransformationsrate stattfinden, somit initial eine höhere Immunreaktion bestehen, was die anfängliche krisenhafte Verschlechterung nach Beginn der Therapie erklären könnte.

Nach den Berichten der Literatur führt die Therapie mit Prednison bzw. ACTH bei der Mehrzahl der Myasthenie-Patienten zu einer deutlichen klinischen Besserung (Mertens et al., 1969, 1976, Brunner et al., 1972, Seybold et al., 1974, Birnberger und Struppler, 1977, Oosterhuis 1977 b, Sanders et al., 1979, Okamoto et al., 1981).

1.5.4.3 Thymektomie

Auf erste pathogenetische Zusammenhänge zwischen Veränderungen des Thymus und dem myasthenen Krankheitsbild wurde bereits 1901 (Laquer, Weigert) hingewiesen.
Sauerbruch hat als Erster 1911 eine Thymektomie wegen eines Thymoms bei einem Myasthenie-Patienten durchgeführt und die positive postoperative Entwicklung der Krankheit dokumentiert.
Bei der histologischen Untersuchung des Thymus von Myasthenie-Patienten wird bei etwa 90 % ein verändertes Thymusgewebe gefunden. 10 - 15 % haben Thymome bzw. eine fehlende Thymusinvolution, 70 - 80 % eine Dysplasie (Castleman, 1966, Scadding, 1979). Man nimmt heute an, daß die fehlerhafte Umdifferenzierung von Thymuszellen in Myoid-Zellen, die an der Oberfläche Acetylcholin-Rezeptoren tragen (Wekerle et al., 1977, 1981) Thymuslymphozyten zur Bildung von Auto-Antikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren anregen.

1.5.4.4 Adjuvans-Therapeutika

Zu den Adjuvantien der Myasthenia gravis-Therapie gehören unter anderem Sympatikomimetika, Aminoharnstoffe und Methylxanthine (Ephedrin, Guanidin, Coffein), die die Freisetzungsrate von Acetylcholin erhöhen, ohne daß eine vermehrte Synthese stattfindet.
Obwohl sie in Tierversuchen erfolgreich eingesetzt wurden, scheinen sie in der Behandlung der Myasthenie, wenn überhaupt, nur schwach wirksam zu sein.
Kaliumzufuhr aber, z. B. in Form einer Obstkur mit Bananen oder Kalinor-Brause, kann trotz der Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhoe ebenso wie Spironolakton zu einer Verbesserung der neuromuskulären Erregungsübertragung führen. Die gleiche Wirkung wird auch Calcium zugesprochen, bei der die Zahl der bei jedem Nervenimpuls freigesetzten ACH-Quanten zunimmt.

1.5.5 Therapierichtlinien dieser Arbeit

Grundsätzlich sind zwei Therapiestrategien zur Behandlung der Myasthenia gravis zu unterscheiden:

a) die symptomatische Behandlung mit Cholinesterasehemmern,

b) die causalen Therapiemaßnahmen, die in den pathogenetischen Prozeß der gestörten Immunreaktion eingreifen.

Üblicherweise wurden die vorher skizzierten Behandlungsmöglichkeiten kombiniert (Simpson 1981).

In den vorliegenden Antikörper-kontrollierten Therapiestudien wurden folgende Therapien berücksichtigt:

1. Pyridostigmin

als Indikation gelten:
- Symptomatische Basistherapie bei allen Myasthenien,
- Monotherapie bei milden Myasthenien, die keine Progression erkennen lassen.

Durchführung:
a) Einstellung in der Klinik
b) Überprüfung der Wirksamkeit durch Tests und Messung der Blutspiegel
c) ausreichende Minimal-Medikation evtl. selbstverantwortlich Fortführung mit Dosierung nach Bedarf (nach Aufklärung über die Nebenwirkungen).

2. Thymektomie

als Indikation gelten:
- Patienten mit generalisierter Myasthenie, die operationsfähig und jünger als 55 Jahre sind,
- im Thorax-CT nachgewiesener Tumor (Thymom oder Hyperplasie),
- rasch progredienter Krankheitsverlauf bei Versagen einer symptomatischen medikamentösen Therapie.

3. Immunsuppressive Therapie

als Indikation gelten:
- Patienten über 55 Jahre,
- mangelnder Erfolg nach Thymektomie,
- präoperative Therapie bei Patienten mit schwerer generalisierter Myasthenie, um eine bessere Operationsfähigkeit zu erreichen.

3 a) Corticoide

Durchführung:

a) tägliche Cortison-Dosierung einschleichend 12,5 - 25 mg/die. Minimal-Maximal-Dosis 75 - 100 (1,5 mg/kg Körpergewicht)

b) Beibehaltung der Maximaldosis bis zur Stabilisierung des Krankheitsbildes,

c) jeweils 2 Wochen 75/50, 75/25 mg/di bis Übergang zur alternierenden Dosierung,

d) Erhaltungsdosis an alternierenden Tagen bis zu einer Gesamtdauer von Monaten

3 b) Azathioprin

Durchführung:

a) tägliche Dosierung mit 150 mg, d. h. 2 - 2,5 mg/kg Körpergewicht,
b) initial wöchentliche Blutbildkontrollen, später 4-wöchentlich,
c) evtl. konzeptionsverhütende Mittel (Teratogenität).

3 c) Kombinationstherapie von Corticoiden und Azathioprin.

1.5.6 Patienten

Bei 38 Patienten, 16 Männer und 22 Frauen, wurden nach einem standardisierten Untersuchungsprogramm in bestimmten Zeitabständen (siehe Ergebnisse einzelner Therapiegruppen) Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein und klinische Scorewerte korreliert.
Die Diagnose der Myasthenie wurde nach Anamnese, Klinik und speziellen Tests wie Simpson-Test, EMG: supramaximale Nervenstimulation mit Nachweis eines neuromuskulären Blokkes, sowie durch die Bestimmung der für die Myasthenia gravis pathognomonischen Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein, gestellt. Entsprechend der Einteilung nach Osserman sind zu Beginn der Verlaufsbeobachtung 6 Patienten dem Typ II a (leichte generalisierte Myasthenie), 26 Patienten dem Typ II b (mittelschwere generalisierte Myasthenie mit Schluck- und Atembeschwerden), 3 Patienten dem Typ III (akute fulminante Myasthenie) und 1 Patient dem Typ IV (schwere generalisierte Myasthenie) zuzuordnen. Patienten mit rein oculärer Symptomatik wurden nicht in die Studie aufgenommen.
Das durchschnittliche Manifestationsalter lag bei den Frauen bei 36,6 Jahren, bei den Männern bei 45 Jahren (siehe Abb. 2), es lag damit im Bereich des von anderen Autoren (Hertel et al., Osserman, 1971) festgestellten Manifestationsalters.

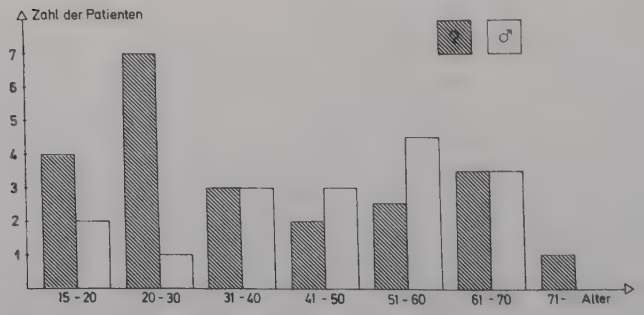


Abb. 2 Altersverteilung bei Erstmanifestation der Myasthenia gravis

Die Patienten wurden, nach dem in dieser Arbeit beschriebenen Zeitabschnitt (4 - 22 Monate) der Langzeitkontrolle, 3 verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet:

Gruppe I: 12 Patienten - Thymektomie (2 Patienten zusätzlich Azathioprin)

Gruppe II: 14 Patienten - Thymektomie und kombinierte immunsuppressive Therapie (Corticosteroide und Azathioprin)

Gruppe III: 12 Patienten - allein kombinierte immunsuppressive Therapie (Corticosteroide und Azathioprin)

Allen 38 Patienten wurde als symptomatische Basistherapie Pyridostigmin (Mestinon^{R}) verordnet.
Die Indikation zur Anwendung der einzelnen Therapiekombinationen ergab sich aus dem Ausprägungsgrad der Muskelschwäche und dem Verlauf der Erkrankung (Rezidivhäufigkeit, individuelle Wirksamkeit einer Therapie).

1.5.7 Statistik

Die Beurteilung der Zusammenhänge zwischen den Wertepaaren: Antikörper - Score (r^1), Antikörper - Zeit (r^2), Score - Zeit (r^3) erfolgte durch den Spearmanschen Rang - Korrelationskoeffizienten (SKK). Die Spearman-Methode ist verteilungsfrei, d. h. sie kann auch bei nicht normal verteilten Reihen (Wertepaaren) angewandt werden (Kendall, 1955, Van der Waerden, 1957).

B) Ergebnisse

2.1 Therapiegruppe I

Antikörper-kontrollierte Therapie (AKT)
bei 12 Patienten (Basis-Therapie Pyridostigmin)
Ia 8 Patienten mit Thymektomie
Ib 4 Patienten mit früher durchgeführter Thymektomie:
2 Patienten mit Azathioprin
2 Patienten mit Pyridostigmin-Monotherapie

Therapie:

Alle Patienten erhielten als medikamentöse symptomatische Basistherapie Cholinesterasehemmer (Pyridostigmin = Mestinon^{R}, 40 - 270 mg/die.), darunter 6 Patienten mit geringer Dosierung, die nicht über die gesamte AKT-Zeit benötigt wurde. Azathioprin (Imurek^{R}) wurde bei 2 Patienten (Gr. Ib) in durchschnittlicher Dosierung von 100 mg gegeben. Abgesehen von der Basistherapie mit Pyridostigmin wurden alle Patienten thymektomiert, 8 unter Kontrolle der Antikörpertiter, 4 waren zu einer Zeit thymektomiert worden, als Antikörper-Kontrollen noch nicht zum Routineprogramm in unserer Klinik gehörten. Von diesen 4 Patienten erhielten 2 eine zusätzlich erforderliche immunsuppressive Therapie mit Azathioprin.
Die Thymektomie erfolgte, je nach Krankheitsverlauf, im Jahr der Erkrankung (7 Patienten) bzw. in den darauffolgenden Jahren, durchschnittlich 3,8 Jahre nach Krankheitsmanifestation. Das durchschnittliche Operationsalter betrug bei den Männern 47,4, bei den Frauen 24 Jahre. Die Unterschiede im durchschnittlichen Operationsalter entsprechen den durchschnittlichen Alterszahlen bei Erstmanifestation (siehe Abb. 2).
Histologische Untersuchungen ergaben bei 9 Patienten eine Thymushyperplasie, bei 3 Patienten ein Thymom. Die Beobachtungsdauer betrug durchschnittlich 15,3 Monate.

Patient	Alter	Geschl.	Ossermann Skala	Krankh.-Dauer (Jahre)	Zeit zw. Diagnose und Op.	Behandl.-Dauer (Monate)	Antikörp. vor AKT pmol/ml	Antikörp. Endwert pmol/ml	Score vor AKT gen.fac*/ oculär	Score Endwert	Besserungs-rate in % gen.fac/ oculär	Thymus-histolog.	Therapie
Gruppe Ia													
1	42	m	III	1	0	10	13,2	33,6	0,86/0,0	0,25/0,0	71/0	Thymom	Thym + Mes
2	28	w	IIb	4	2	12	55,5	37,4	0,45/0,5	0,0/0,0	100/100	Hyperpl.	Thym + Mes
3	54	m	IIa	2	1	8	0,21	0,08	0,33/1,5	0,0/0,5	100/67	Hyperpl.	Thym + Mes
4	27	w	IIb	2	1	16	0,25	0,3	1,4/2,5	0,71/1,5	44,7/40	Hyperpl.	Thym + Mes
5	26	w	IIa	3	2	12	10,2	7,1	1,18/0,0	0,37/0,0	68,3/0	Hyperpl.	Thym + Mes
6	18	w	IIb	2	0	13	299,4	170,6	0,65/1,5	0,0/1,0	80,0/33	Hyperpl.	Thym + Mes
7	42	m	IIb	7	6	26	8,5	2,6	1,75/1,5	0,5/0,8	61,4/46	Hyperpl.	Thym + Mes
8	24	w	IIb	6	1	4	13,7	11,1	2,1/1,5	1,25/1,5	20,5/0	Hyperpl.	Thym + Mes
Gruppe Ib													
9	29	w	IIb	4	0	26	53,1	43,0	1,38/0,0	0,3/0,0	78,3/0	Hyperpl.	Im+Mes+(Thym)
10	43	m	IIa	5	2	26	3,7	1,7	0,15/0,5	0,0/0,0	100/100	Thymom	Im+Mes+(Thym)
11	64	m	IIa	2	0	10	0,8	0,76	0,0/1,0	0,0/1,0	0/0	Thymom	Mes+(Thym)
12	31	w	IIb	8	5	20	0,1	0,6	0,87/0,5	0,37/0,0	56,3/100	Hyperpl.	Mes+(Thym)

Tabelle Nr. 2
Gruppe I: Antikörper-kontrollierte Therapie (AKT) bei 12 Patienten (Basistherapie Pyridostigmin-Mes).
Ia: 8 Patienten mit nur Thymektomie (Thym).
Ib: 4 Patienten mit Azathioprin (Im) (2 Patienten)
mit nur Pyridostigmin (Mes) (2 Patienten)
bei bereits vor 2 - 5 Jahren erfolgter Thymektomie

* gen.fac/oculär = generalisierte faciopharyngeale/oculäre Symptomatik

2.1.1 Antikörpertiter und Scorewerte im postoperativen Verlauf

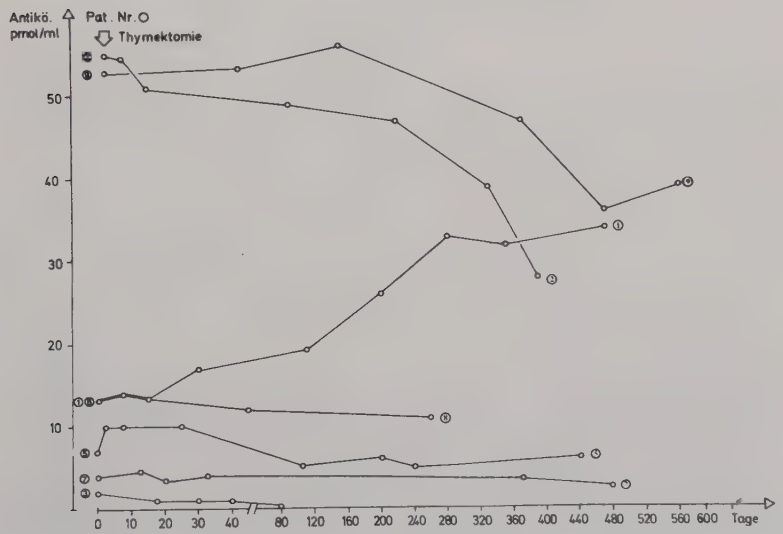
Bei 8 Patienten (n = 12) konnte nach Thymektomie (n = 6) und Azathioprintherapie (n = 2) ein Abfall der Antikörpertiter und der Scorewerte festgestellt werden.
Bei 4 Patienten gab es keine Korrelation von Titern und klinischer Symptomatik: 3 Patienten hatten trotz klinischer Besserung (darunter 1 Patient mit Thymom -P1- und 2 Patienten mit nicht pathologisch erhöhten Titern bzw. grenzwertigen Titerhöhen -P4-, -P12-) einen Anstieg der Antikörpertiter.
Nur 1 Patient (-P11-, siehe Tab. 2) hatte bei gering abfallenden Antikörpertitern keine Änderung der myasthenen Symptomatik, somit keine Beziehung zwischen Score und Antikörpern.

2.1.2 Antikörpertiter-Verlauf bei der Therapiegruppe I

10 (84 %) der 12 Patienten der Gruppe I wiesen signifikant erhöhte Antikörpertiter auf, darunter 2 Patienten mit grenzwertigen Titerhöhen (Titer unter 0,4 pmol/ml sind nicht als pathologisch zu werten), und 2 Patienten mit Titern unterhalb der pathologischen Titergrenze.

Bei 8 Patienten (Gruppe Ia) wurden vor Thymektomie und 7 - 14 - 21 - 28 Tage nach der Operation abgenommen und mit dem klinischen Scorewert korreliert (siehe Bild 4).

Abb. 4 Antikörper - Titer vor und nach Thymektomie - Gruppe I



Es sind nur Patienten mit pathologisch erhöhten Titerwerten dargestellt.

Bei den anderen Patienten (Gruppe Ib), die sich bereits Jahre (1 - 4) vor Einführung der AKT der Thymektomie unterzogen hatten, wurden die Antikörpertiter und der klinische Befund in größeren Zeitabständen bestimmt.

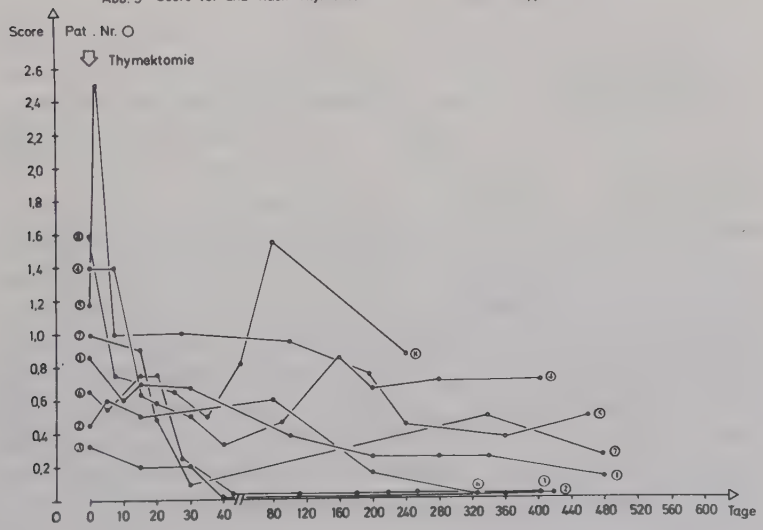
Bei den 10 Patienten mit pathologischen bzw. grenzwertigen Antikörpertitern fiel der Titer von durchschnittlich 43,1 pmol/ml (0,8 - 280,4 pmol/ml) präoperativ (8 Patienten) bzw. vor der immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin (2 Patienten) bis spätestens 12 Monate postoperativ bzw. bis 20 Monate nach Beginn der Azathioprin-Therapie auf 34,28 pmol/ml um 20,5 % (0,6 - 170,6 pmol/ml) vom Ausgangswert ab.
Das Absinken der Titer erfolgte bei Patienten mit hohen Ausgangswerten in stärkerem Maße, als bei Patienten mit niedrigen Titerwerten.
Bei 2 Patienten (einmal postoperativ bei 1 Patientin mit einem malignen Thymom, siehe Abb. 4 -Pl-, einmal bei 1 Patienten mit grenzwertigem Titeranstieg von 0,1 auf 0,6 pmol/ml) waren die Antikörpertiter angestiegen.

Bei den Patienten, die mit Azathioprin-Therapie (Gruppe Ib), bei früher erfolgter Thymektomie, behandelt wurden, war der Abfall der Antikörpertiter weniger deutlich als bei den Patienten (Gruppe Ia) nach Thymektomie.
Von 2 der 12 Patienten der Gruppe I, deren Titer unterhalb der pathologischen Titergrenze lagen, hatte 1 Patient dennoch postoperativ einen deutlichen Abfall der nicht signifikant erhöhten Titerwerte, parallel zur klinischen Besserung, 1 Patient hatte einen geringfügigen Anstieg der Titer, trotz der klinischen Besserung.

2.1.3 Klinische Befunde: Myasthenia gravis-Score (MG-Score) im Verlauf der AKT

Von 12 Patienten der Gruppe I, 7 Frauen und 5 Männer, waren zu Beginn der AKT-Studie, dem Osserman-Schema entsprechend 4 Patienten dem Typ IIa, 7 Patienten dem Typ IIb und 1 Patient dem Typ III zuzuordnen.
Die durchschnittliche generalisierte und faciopharyngeale Muskelschwäche dieser Gruppe (I + II : 2 = Scorewert, siehe Tabelle 1) betrug bei AKT-Beginn 0,93 und fiel im Verlauf der postoperativen bzw. therapeutischen Phase (4 - 26 Monate) auf 0,31 um 67,4 % ab.

Abb. 5 Score vor und nach Thymektomie - 8 Patienten Gruppe Ia



9 der 12 Patienten hatten, teils erhebliche (bis Score 2,0) oculäre Symptome, die einen durchschnittlichen Ausprägungsgrad von Score 0,85 aufwiesen und sich bis zum Ende der AKT um 54 % bis zu einem Scorewert von 0,52 besserten.

Bei 11 Patienten zeigte sich bis Ende der AKT eine Besserung der generalisierten und facio-pharyngealen Symptome um 77 % vom Ausgangswert. Ein Patient (P2) war bereits 4 Wochen nach Thymektomie (die Operation erfolgte im Jahr der Diagnosestellung) fast, nach weiteren 4 Wochen völlig beschwerdefrei. Diese Vollremission dauerte bis Ende der Studie.
Ein Patient, der ohne ergänzende Azathioprintherapie behandelt worden war (Thymompatient -P11-) wies bis Ende der Studie keine Änderung der (fast nur oculären) Symptomatik auf.

2.1.4 Statistik

Nach dem Spearman'schen Rang - Korrelationskoeffizienten (SKK) wurden folgende Wertepaare miteinander korreliert: Antikörper + Scorewert = r^1, Antikörper + Zeit = r^2, Scorewert + Zeit = r^3, um festzustellen, ob ein signifikanter Zusammenhang von Scorewerten und Antikörpertitern im Verlauf (t) festzustellen ist.

Antikörper und MG-Score

6 von 12 Patienten (die 10 Patienten mit pathologischen Antikörpertitern wurden in die Statistik aufgenommen, Referenzbereich $0,4 \times 10^{-9}$ pmol/ml) hatten im Spearman'schen Rang - Korrelationskoeffizienten eine Korrelation von SKK = 0,65, d. h. mit abfallenden Antikörpertitern einen sinkenden Scorewert bzw. eine Besserung des klinischen Bildes.
Keine signifikante Korrelation bei 2 Patienten mit steigenden Titern, bzw. bei 4 Patienten mit gleichbleibender oder nur relativ geringer Titer-Dynamik (ein Patient mit nicht pathologischen, ein Patient mit grenzwertigen Titern).

Scorewerte und Zeit - Verlauf der AKT

Bei einer Behandlungsdauer von 4 - 26 Monaten (Zeit) besserte sich die Muskelleistungsminderung (Score) bei 6 Patienten mit einer statistischen Signifikanz von $r^3 = 0,8$. Bei 3 Patienten wurde eine Vollremission (eine medikamentenunterstützte und zwei medikamentenunabhängige Remissionen), die 6 - 12 - 15 Monate bis AKT-Ende und darüber hinaus andauerte, bei 3 Patienten Besserungsraten von 70 und 80 %.

Bei 4 Patienten wurde zwar eine Besserungsrate von 60 % festgestellt, die aber keine statistische Signifikanz aufwies.

Ein Patient mit einer Besserung von 25 % gegenüber dem Ausgangswert lag unterhalb des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten und war somit nicht statistisch auswertbar.

Ein Patient wies keine Änderung des MG-Scores während der AKT auf und konnte deshalb nicht in die Statistik aufgenommen werden.

Antikörper im Verlauf der AKT

Von 12 Patienten, unter Berücksichtigung auch der Patienten mit Antikörpertitern unter 0,4 pmol/ml, gab es 6 Patienten, die einen hochsignifikanten Abfall ($r^2 = 0,8$) der Antikörpertiter im Verlauf der AKT aufwiesen. Dazu gehören 4 Patienten, die im gleichen Jahr nach der Diagnosestellung operiert wurden, sowie 2 Patienten der Gruppe Ib, mit AKT-Azathioprin.

2.1.5 Antikörpertiterbewegungen und MG-Score (klinisches Bild) einzelner Patienten (es sind nur statistisch signifikante Werte aufgeführt)

P 1: 42-jähriger Patient, Osserman III, mit AKT-Thymektomie (malignes Thymom) hatte trotz stetig fallendem Score und einer Besserungsrate von 71 % 4 Wochen nach der Thymektomie, innerhalb von 10 Monaten einen Anstieg der Antikörpertiter (von 13,3 auf 34,0) auf etwa das Zweieinhalbfache (r^2 = 0,9). Die Operation erfolgte im Jahr der Diagnosestellung.

P 2: 28-jähriger Patient, Osserman II b, mit AKT-Thymektomie, zeigte parallelen Abfall der Antikörper (von 55,5 - 28,0) mit Vollremission nach 7 Monaten (r^3 = 0,75). Die Operation erfolgte im Jahr der Diagnosestellung.

P 3: 54-jähriger Patient, Osserman II a, mit AKT-Thymektomie, hatte nicht signifikante Antikörpertiter (0,21 - 0,08), jedoch parallelen Abfall der Titer innerhalb von 8 Monaten mit Vollremission 2 Monate nach der Operation, die im der Diagnosestellung folgenden Jahr durchgeführt wurde. Pyridostigmin in geringer Dosierung wurde postoperativ wegen Auftreten von Doppelbildern kurzfristig gegeben.

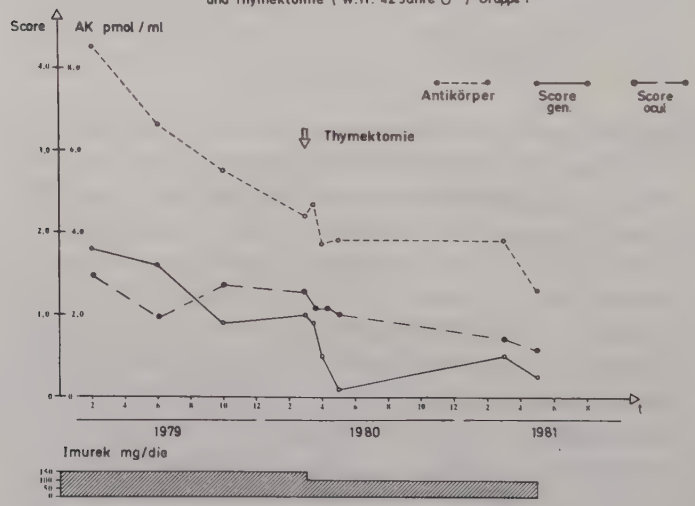
P 4: 27-jährige Patientin, Osserman II b, mit schwerer generalisierter und oculärer Symptomatik, die sich bis AKT-Ende innerhalb von 16 Monaten bei nicht eindeutig signifikant erhöhten Antikörpertitern (0,47 - 0,3) um 44 % besserte. 7 Tage nach der Operation wurden niedrigste Werte von 0,06 x 10^{-9} pmol/ml festgestellt, die während der gesamten AKT nur geringfügig variierten. Pyridostigmin wurde bis 330 mg als Dauertherapie benötigt.

P 5: 26-jährige Patientin, Osserman II a, mit nur Thymektomie. Postoperativ zeigte sich erst nach 4 Monaten (10,2 - 7,1) zögernder Abfall der Antikörpertiter bei stetig sinkendem (BR 68 %) MG-Score (r^1 = 0,8). Unter Pyridostigmin bis 160 mg wurde am Ende der AKT noch eine leichte Schwäche im Armhalte- und Beinhalteversuch sowie eine diskrete Kraftminderung vigorimetrisch in beiden Händen und somit ein signifikanter Scoreabfall bezogen auf die Behandlungsdauer (r^3 = 0,9) festgestellt.

P 6: Die 18-jährige Patientin, Osserman II b, mit generalisierter und okulärer Myasthenie mit nur Thymektomie, wies mit präoperativen Antikörpertitern von 299,4 pmol/ml und 170,6 pmol/ml am Ende der AKT, die höchsten Titer aller Gruppen auf. Ein Antikörperabfall zeigte sich bereits nach 7 Tagen postoperativ (239,2) und hochsignifikant bis Ende der AKT (r^2 = -0,9). Die generalisierte Symptomatik besserte sich während der, der Operation folgenden Jahre (r^1 = 0,9) um 100 %, während die okulären Symptome nur geringfügige Besserung zeigten. Die Operation erfolgte im Erkrankungsjahr.

P 7: Ein ausführliches Fallbeispiel, bei dem die Korrelation zwischen Antikörpertitern und Scorewerten (siehe Abb. 6) besonders deutlich zum Ausdruck kommt.

Abb. 6 Verlauf von Score und Antikörper-Titern unter immunsuppressiver Therapie und Thymektomie (W.H. 42 Jahre ♂) Gruppe I



Bei dem 42-jährigen Patienten, der vor 7 Jahren an mittelschwerer generalisierter Myasthenie (II b) erkrankt war und 5 Jahre später mit schweren generalisierten Symptomen, Sprach- und Schluckstörungen, sowie Augenmuskelparesen und Ptosis an unsere Klinik überwiesen wurde, war mit Azathioprin und Pyridostigmin eine Besserung der facio-pharyngealen Symptome zu erreichen.

Der Patient fühlte sich jedoch durch die Fortdauer der Ptosis, der Doppelbilder sowie die Einschränkung der Arm- und Beinkraft so beeinträchtigt, daß wir uns, auch angesichts des Alters, zu einer Thymektomie entschlossen. Zwischen Erkrankungsbeginn und der Thymektomie lagen 6 Jahre.
Innerhalb von 4 Wochen postoperativ zeigte der Scorewert bis auf eine leichte Einschränkung der Vitalkapazität, keine pathologischen Störungen mehr (r^1 = 0,6) und eine Besserung vom Ausgangswert um 90 %. Die okuläre Symptomatik besserte sich auch um 50 %, verlangt aber noch weiterhin, wenn auch reduzierte Pyridostigmin- und Azathioprin-Dosierung.
Unter dieser immunsuppressiven Therapie sank auch der Antikörpertiter mit der Besserung der klinischen Symptomatik innerhalb von 2 Jahren der AKT um mehr als die Hälfte (r^2 = 0,8). Eine völlige, medikamentenunabhängige Remission konnte noch nicht erreicht werden. Der Patient ist jetzt mit dieser leichten Symptomatik mit der Medikation von Pyridostigmin (3 x 10 mg) und Azathioprin (100 mg) gut stabilisiert und wieder voll berufsfähig.

P 8: Die 24-jährige Patientin, Osserman II b - III, mit AKT-Thymektomie, weist mit Scorewerten von 2,1 generalisiert und 1,5 oculär die schwerste Symptomatik der Gruppe I auf. 7 Tage nach der Thymektomie war bereits Antikörperabfall (von 17,7 - 11,06), bei sinkendem Score zu beobachten, dann aber zeigte sich nach 14 Tagen Stillstand der Antikörperbewegung, insgesamt kam es wieder zu einem leichten Scoreanstieg unter ständiger (bis 120 mg) symptomatischer Behandlung mit Pyridostigmin bei langsam sinkenden Titerwerten. Die Operation erfolgte erst 5 Jahre nach Krankheitsbeginn.

P 9: Eine 29-jährige Patientin, Osserman II b, mit überwiegender Arm- und Beinschwäche. Die Operation erfolgte im Jahr der Manifestation der Erkrankung, vor Einführung der AKT. Unter Azathioprin 100 mg und Pyridostigmin 270 mg, zeigte sich nur geringe Antikörperdynamik (0,53 l - 43,9), aber gleichzeitig eine Besserungsrate von 78,3 % innerhalb der 2-jährigen AKT (r^2 = -0,7).

P 10: Ein 43-jähriger Patient, Osserman II a, mit AKT - Azathioprin (100 mg) bei Zustand nach Thymektomie (histologisch ein benignes Thymom), 4 Jahre vor Beginn der Studie, mit nur geringer facio-pharyngealer und okulärer Symptomatik, die sich im Verlauf der AKT innerhalb 1 Jahres um 100 % besserte, bei signifikant sinkenden Antikörper-Titern (r^1 = 0,9).

P 11: Der 64-jährige Patient, Osserman II a, der im Ersterkrankungsjahr thymektomiert worden war (histologisch ein malignes Thymom) hatte ausgeprägte okuläre und leichtere generalisierte Symptomatik. Unter Pyridostigmin 80 mg/die. erfolgte kaum Änderung der generalisierten und (auch wenig) der okulären Symptomatik innerhalb von 10 Monaten (r^1 = 0,74), bei geringer Antikörperdynamik der grenzwertig (0,8 - 0,5) signifikanten Titer.

P 12: Der 31-jährige Patient, Osserman II a, mit Zustand nach Thymektomie, 5 Jahre nach Krankheitsbeginn, zeigte zuerst unter 90 mg Pyridostigmin, dann ohne Therapie innerhalb von 20 Monaten eine Besserungsrate von 56 % (r^3 = -0,85), ohne daß signifikante Antikörperveränderungen bei grenzwertig pathologischen Titern (0,1 - 0,6), nachzuweisen waren.

2.2 Gruppe II

Antikörperkontrollierte Therapie bei 14 Patienten mit Thymektomie und kombinierter immunsuppressiver Therapie

Die 14 Patienten wurden alle thymektomiert und mit kombinierter immunsuppressiver Therapie mit Azathioprin und Prednison behandelt.
Es sind in dieser Gruppe drei Patienten-Untergruppen (n = 14) zusammengefaßt, die sich bezüglich der Therapie nur durch den Zeitpunkt des Einsatzes der kombinierten immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin und Prednison unterscheiden.
6 Patienten (P 13 - 15) erhielten die immunsuppressive Therapie im ersten Jahr nach der Thymektomie (durchschnittlich 81 Tage postoperativ), da sich der klinische Befund durch die Entfernung des Thymus nicht befriedigend besserte.
Bei 4 Patienten (P 15 - 22), die bereits vor der Operation eine rasch progrediente myasthene Symptomatik zeigten, mußte die immunsuppressive Therapie präoperativ eingesetzt werden, um einen besseren Allgemeinzustand für die Operation zu erreichen.
Bei 4 Patienten (P 23 - 26), die bereits vor 2 - 4 Jahren thymektomiert worden waren, mußte ein Rezidiv mit immunsuppressiver Kombinationstherapie behandelt werden.
Alle 14 Patienten erhielten Cholinesterasehemmer (Pyridostigmin = Mestinon^{R}) als Basistherapie (80 - 520 mg), die teilweise unter Prednison und Azathiopringabe reduziert werden konnten. Alle Patienten erhielten Azathioprin (Imurek^{R}) 100 - 150 mg, mindestens 6 - 24 Monate lang.

Prednison wurde nach dem üblichen Therapieplan (siehe Behandlungspläne Seite 24) 4 - 24 Monate, durchschnittlich 12 Monate lang gegeben. Zum Zeitpunkt der Thymektomie hatten die 14 Patienten ein Durchschnittsalter von 37,6 Jahren.

2.2.1 Antikörper und MG-Score (klinisches Bild) im Verlauf der Studie

Die durchschnittliche AKT-Dauer aller Patienten der Gruppe II betrug 16,7 Monate.
Bei allen 12 Patienten (2 Patienten wurden auf Grund nicht pathologischer Antikörpertiterhöhen nicht in die statistische Auswertung aufgenommen), zeigte sich klinische Besserung um etwa 50 % (7 von 100 %) und Abfall der Antikörpertiter (siehe 2.2.2), wobei meistens keine direkte parallele Korrelation festzustellen war, sondern der Abfall des Scorewertes dem Abfall der Antikörpertiter vorausging, bzw. umgekehrt, z. B.
Ein Patient (P 18) hatte primär postoperativ einen Anstieg der Antikörpertiter trotz klinischer Besserung. Später dann, im weiteren Verlauf Absinken der Titer bei weiterer Besserung, somit initial keine direkte statistische Korrelation von Score und Titern.
Ein Patient, bei dem es postoperativ zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes, trotz Titerabfall gekommen war, zeigte später erst Besserung der Symptomatik, somit erst im weiteren Verlauf der Studie paralleles Verhalten von Score und Antikörpern.
Ein weiterer Patient (P 21) mit völliger Beschwerdefreiheit bereits 10 Tage nach der Operation, aber nur langsam folgendem Antikörpertiterabfall, hatte ebenfalls keine statistisch belegbare direkte Korrelation.
Die Kombinationstherapie Azathioprin und Prednison war bei den 14 Patienten der Gruppe II zu verschiedenen Zeitpunkten, bezogen auf die Thymektomie, gegeben worden, deshalb sollen die Ergebnisse bezüglich der Antikörpertiter und des klinischen Bildes getrennt beurteilt werden:

Pat.	Al-ter	Geschl.	Osser-man	Krank.-Dauer (Jahre)	Zeit zw. Diagnose und Op. (Jahre)	Behandl. Dauer (Mon.)	Antikörp. vor AKT pmol/ml	Antikörp. Endwert pmol/ml	Score vor AKT gen/oc.	Score Endwert gen/oc.	Besserung-rate einz. genfac./oc.	Besserungs-rate insg. in %	Thymus-histol.	Therapie Mestinon Basismed.
13	34	w	II b	5	3	19	0,8	1,0	1,75/1,5	0,7/1,5	60/0	89,2/100	Hyperpl.	Thym
13/1							1,0	0,55	0,7/1,5	0,38/0,0	57,2/100			Dec
14	40	w	II b	9	7	24	19,8	12,6	1,9/1,5	1,8/1,0	49,5/33	58,5/33	Hyperpl.	Thym
14/1							12,6	9,6	1,8/1,0	0,5/1,0	72,0/0			Dec
15	39	w	III	1	1	3	40,6	32,4	1,75/3,0	1,75/3,0	0/0	57,0/50	Hyperpl.	Thym
15/1							32,4	17,0	1,75/3,0	0,63/1,5	57,0/50			Dec
16	27	w	II b	13	13	7	28,0	22,3	1,0/1,0	0,9/1,0	10,0/0	65,0/100	Hyperpl.	Thym
16/1							22,3	7,2	0,9/1,0	0,7/0,0	66,7/100			Dec
17	20	m	II b	2	0	19	16,0	28,5	1,15/2,5	1,38/2,3	0,0/0	80,0/50	Hyperpl.	Thym
17/1							28,5	8,6	1,38/2,2	0,0/1,0	80,0/50			Dec
18	21	w	II b	10	8	21	122,9	62,1	0,7/0,5	1,4/0,5	-85/0	43,0/0	Hyperpl.	Thym
18/1							62,1	50,6	1,4/0,5	0,4/0,5	70/0			Dec
19/2	49	w	II b	3	1	12	17,0	2,7	0,8/0,5	0,25/0,5		62,5/0	Hyperpl.	Dec+Thym
20/2	33	m	II a	8	7	12	0,0	0,35	0,3/1,0	0,0/0,8		90,0/20	Hyperpl.	Dec+Thym
21/2	52	m	II b	1	0	11	7,1	1,3	1,1/1,8	0,0/0,0		100/100	Hyperpl.	Dec+Thym
22/2	44	w	III	9	0	30	69,4	51,7	1,5/2,0	1,4/2,0		7,0/0	Thymom	Dec+Thym
23/3	76	w	II b	9	4	4	0,0	0,0	1,63/1,0	0,38/0,0		88,5/100	Hyperpl.	Dec+(Thym)
24/3	46	m	IV	12	0	0	18,3	4,1	3,0/2,5	2,6/2,0		16,5/20	Thymom	Dec+(Thym)
25/3	35	m	II b	6	1	21	14,6	1,98	1,7/2,5	0,4/0,7		74,3/72	Hyperpl.	Dec+(Thym)
26/3	60	w	II b	5	4	4	14,3	7,0	2,0/1,0	0,5/0,5		62,5/50	Hyperpl.	Dec+(Thym)

Tabelle Nr. 3

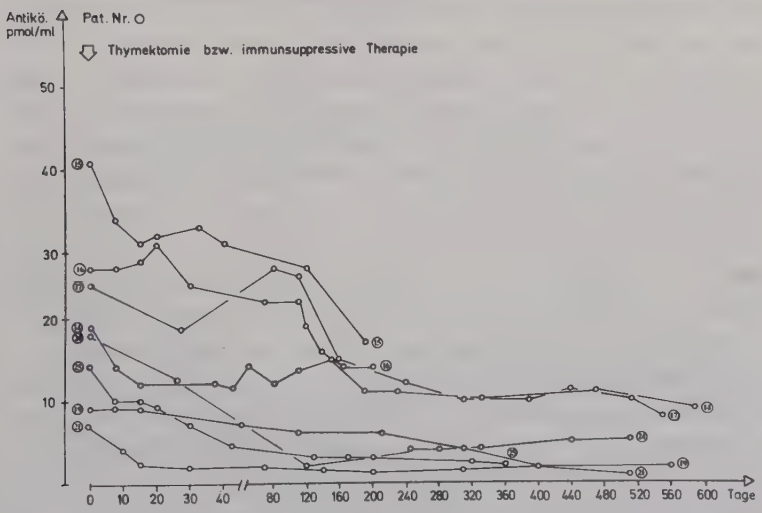
Gruppe II: Antikörper-kontrollierte Therapie (AKT) bei 14 Patienten (Basistherapie, Pyridostigmin und Azathioprin) AKT-Thymektomie und AKT Prednison (Dec).
Die Patientennummer wurde durch eine Zusatzziffer ergänzt: /1 bedeutet AKT-Decortin-Behandlung nach AKT-Thymektomie, /2 bedeutet AKT-Thymektomie unter Prednison-Therapie, /3 bedeutet, daß nach (vor Jahren) erfolgter Thymektomie die AKT-Prednison-Behandlung eingeleitet wurde.
Um den Therapieerfolg der einzelnen Therapieformen bei 6 Patienten (P 13 - P 18) mit Thymektomie und folgender Prednison-Therapie zu erkennen wurden Antikörpertiter und Besserungsrate einzeln (Thym) und (Dec) aufgeführt.

Die 6 Patienten (II/1), die durchschnittlich 81 Tage nach der Thymektomie die Kombinationstherapie erhielten, hatten sich bis zu Beginn der medikamentösen Therapie nur um 5 % und damit unbefriedigend "gebessert" (eine Patientin hatte eine Verschlechterung des klinischen Bildes um 85 % vom Ausgangswert, unter immunsuppressiver Therapie dann aber Besserung um 56,4 % (generalisiert-faciopharyngeal) und um 51 % (oculär)).
Auch die Antikörpertiter hatten sich bei diesen Patienten postoperativ nur um 14 % (ein Patient hatte einen Titeranstieg um 45 %) gesenkt, um dann aber unter immunsuppressiver Therapie um weitere 45,9 % zu fallen.
Bei den 4 Patienten (II/2), die präoperativ mit Prednison und Azathioprin behandelt werden mußten (ein Patient hatte keine pathologischen Titerwerte) zeigte sich im Vergleich mit den anderen Patienten dieser Gruppe (II/1 56,4 %, II/3 60,0 %) ein stärkerer Antikörpertiterabfall und ein Abfall der Scorewerte um durchschnittlich 64 % vom Ausgangswert.
Unter immunsuppressiver Therapie (Thymektomie vor Jahren) zeigte sich auch bei den 4 Patienten (II/3) eine deutliche klinische Besserung in der Regel nach etwa 3 Monaten unter Rückgang der Antikörpertiter.
Bei keinem Patienten war unter der immunsuppressiven Behandlung gegenläufiges Verhalten zwischen den Bewegungen der Antikörpertiter und dem klinischen Scorewert festzustellen.

2.2.2 Antikörpertiterwerte

11 (79 %) von 14 Patienten hatten eindeutig pathologische Antikörpertiter, 2 Patienten keine pathologischen, bzw. 1 Patient grenzwertige Titerhöhen.
Im Verlauf der AKT konnte ein Antikörperabfall bei 11 von 14 Patienten mit eindeutig pathologischen Titern um durchschnittlich 58,9 % vom Ausgangswert festgestellt werden (siehe Abb. 7).

Abb. 7 Antikörper-Titer vor und nach Thymektomie bzw. vor und während immunsuppressiver Therapie - Gruppe II



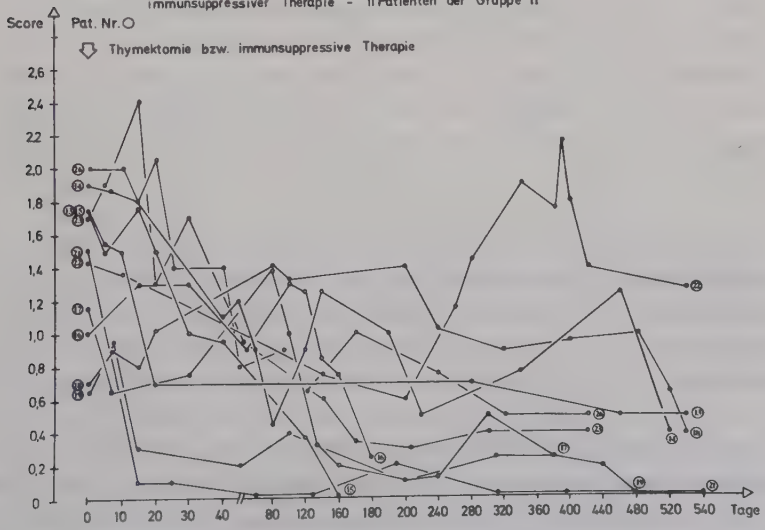
Auch bei dem Patienten mit grenzwertigen Titern zeigte sich im Verlauf eine abfallende Tendenz (31 %) der Antikörper.
Bei 6 Patienten (P 13 - P 18, II/1) wurden die Antikörpertiter vor Thymektomie, im Abstand von 7 - 14 - 21 - 28 usw. Tagen nach der Operation bestimmt.

Bei weiteren 4 Patienten (P 19 - P 22, II/2), die präoperativ bereits Prednison erhalten hatten, konnten Titerwerte in den gleichen Zeitabständen (manchmal auch in etwas größeren Abständen) bestimmt werden.
Bei den 4 Patienten (P 23 - P 26, II/3), die sich bereits 3 Monate bis 9 Jahre vor Beginn der AKT der Thymektomie unterzogen hatten, wurden ebenfalls in den oben genannten Zeitabständen nach Therapiebeginn Antikörper aus dem Serum bestimmt.
Im Verlauf der AKT zeigte sich in der Gruppe II/1, die zuerst thymektomiert wurde, später immunsuppressive Therapie erhalten hatte, bei 4 Patienten postoperativ ein sofortiger Antikörperabfall von durchschnittlich 31,9 %, bei 2 Patienten aber postoperativer Anstieg der Titer, so daß primär (vor der Prednison-Therapie) bei allen 6 Patienten die Antikörpertiter um durchschnittlich nur 10,6 % absanken. Unter folgender Prednison-Therapie aber sanken die Titer bei allen 6 Patienten um weitere 45,6 % (ausgehend vom Wert vor der Prednison-Therapie) und damit insgesamt um durchschnittlich 52,9 % ab.
Unter den 4 Patienten, die unter Prednison-Therapie thymektomiert worden waren (II/2), hatten 3 Patienten signifikante Titerwerte, die im Verlauf der AKT um 59,9 % sanken.
Die 4 Patienten (II/3) mit Prednison-Therapie (bei früher durchgeführter Thymektomie, 3 Monate - 9 Jahre), darunter ein Patient mit nicht signifikanten Titern, wiesen einen Titerabfall von durchschnittlich 69,8 % auf.
Insgesamt war bei allen Patienten der Gruppe II ein durchschnittlicher Titerabfall von 58,9 % festzustellen.

2.2.3 MG-Score im Verlauf der AKT

Von 14 Patienten der Gruppe II, 9 Frauen und 5 Männer, sind zu Beginn der AKT-Studie, nach dem Osserman-Schema (Einteilung siehe Seite 26) 1 Patient dem Typ II a, 10 Patienten dem Typ II b, 1 Patient dem Typ III, 1 Patient dem Typ IV zuzuordnen.
Alle Patienten hatten leichte bis schwere (0,5 - 0,3) oculäre Symptome. Der durchschnittliche oculäre Scorewert betrug vor AKT-Beginn 1,6, fiel bis zum Ende der Antikörperkontrollierten Therapie auf durchschnittlich 0,7 (von 0 - 2,0), was einer Besserungsrate von 56,3 % entspricht (siehe Abb. 8).

Abb. 8 Score vor und nach Thymektomie bzw. vor und während immunsuppressiver Therapie - 11 Patienten der Gruppe II



Die durchschnittliche generalisierte und facio-pharyngeale Muskelschwäche betrug bei AKT-Beginn Score 1,45 und fiel in der postoperativen bzw. therapeutischen Phase auf Score 0,56 um 61,4 % vom Ausgangswert (AKT-Ausgangswert = 100 %).

11 der 14 Patienten haben sich im Verlauf der AKT (siehe Tab. 3) um mehr als 50 % vom Ausgangswert gebessert, darunter ein Patient (P 21), der unter der immunsuppressiven Therapie keine generalisierten myasthenen Symptome mehr hatte. 2 Patienten zeigten kaum (7 und 16 %) Milderung der Symptome. Beide sind Thymompatienten mit Defektmyasthenie.
Eine Patientin (P 18) verschlechterte sich postoperativ um 85 % vom Ausgangswert, um dann unter kombinierter immunsuppressiver Therapie wieder eine Besserungsrate von 70 % (Ausgangswert ist der Scorewert vor AKT-Decortin), somit insgesamt eine Besserungsrate von 43 % aufzuweisen.

Bei den 6 Patienten mit AKT-Thymektomie und AKT-Prednison zeigte sich in der postoperativen Phase vor Prednison-Therapie eine Besserungsrate von 5,8 % / 5,5 % (fac.-gen./ ocul.) und nach Prednison-Therapiebeginn eine Besserungsrate von 67 % / 50 % (ausgehend vom Scorewert vor Decortin-Therapie), wobei sich bei 2 Patienten die oculäre Symptomatik nicht veränderte. Bei diesen 6 Patienten ergab sich eine prozentuale Besserungsrate von insgesamt 66,9 % / 55 %.

Die 4 Patienten (II/2), die unter Prednison-Therapie operiert worden waren, wiesen einen Ausgangsscorewert von 0,92 / 1,3 (gen.-fac. / ocul.) auf, der im Verlauf der AKT auf 0,5 / 0,8 absank und somit eine Besserungsrate von 55,5 / 38,7 % erzielte.

Die 4 (II/3) mit immunsuppressiver Therapie behandelten Patienten (bei vor 3 Monaten bis 9 Jahren erfolgter Thymektomie) hatten einen Ausgangsscorewert von 2,0 / 1,75, der im Verlauf der AKT auf 0,9 / 0,8 und damit um einen prozentualen Wert von 51 % / 54,3 % fiel.

2.2.4 Statistik

Antikörper und MG-Score

9 der 12 Patienten mit pathologischen Antikörpertiterwerten (2 Patienten wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen, weil die Titerwerte der Patienten weit unterhalb der pathologischen Titergrenze lagen, Referenzbereich 4×10^{-9} pmol/ml, so daß keine statistisch relevante Titerbewegung stattfand) zeigten eine signifikante Korrelation von Antikörpertitern und Score im Verlauf der AKT-Studie. Der SKK (r^1) betrug 0,73, d. h. mit abfallenden Antikörpertitern gleichzeitige Besserung des klinischen Bildes.
Keine signifikante Korrelation bei einem Patienten mit vorübergehendem Anstieg der grenzwertigen Titer (P 13), trotz Besserung der Symptomatik.
Ebenfalls keine Korrelation bei einem Patienten (P 18) mit postoperativer Verschlechterung, trotz Antikörperabfall und bei einem Patienten mit niedrigen Titern, die nur wenig Dynamik zeigten (P 21).

Scorewerte und Zeit - Verlauf der AKT

Bei 8 von 12 Patienten, die statistisch ausgewertet wurden (2 Patienten wurden wegen nicht pathologisch erhöhten Titern nicht in die Statistik aufgenommen), zeigte sich während einer Behandlungsdauer von 3 - 23 Monaten eine hochsignifikante Korrelation zwischen Muskelleistungsminderung und zeitlichem Verlauf der Studie r^3 SKK = -0,85.
Bei den weiteren 4 Patienten fand sich keine statistische Signifikanz wegen initialer Verschlechterung unter Prednison-Therapie (n = 2), wegen primär fehlendem Operationserfolg nach Thymektomie (n = 1) und geringer Änderung der Symptomatik bei einer Patientin mit malignem Thymom.

Antikörpertiter im Verlauf der AKT

Bei allen 12 Patienten der Gruppe II, die in die statistische Auswertung aufgenommen werden konnten, ist eine Abnahme der Antikörpertiter im Serum festzustellen. Die statistische Signifikanz beträgt r^2 SKK = 0,8, d. h. hochsignifikante Korrelation der abfallenden Antikörpertiter mit dem zeitlichen Verlauf ($p \leq 0{,}001$).

2.2.5 Antikörpertiterbewegungen und MG-Score (klinisches Bild) einzelner Patienten der Gruppe II

P 13: II/1 Eine 34-jährige Patientin, Osserman II b mit grenzwertigen Antikörpertiterwerten (0,8 - 0,55) mit Thymektomie und kombinierter immunsuppressiver Therapie hatte 10 Tage nach der Operation einen Anstieg der Titer, dann konstante Titerhöhen 1 Jahr lang nach der Thymektomie und nur geringe Befundbesserung während dieser Zeit.
Unter Einsatz von Prednison und Azathioprin zeigte sich ein Antikörperabfall und eine Befundbesserung bis Ende der Studie um 89,2 % (Signifikanz r^3 = -0,9). Die Operation erfolgte 3 Jahre nach der Diagnosestellung.

P 14: II/1 Die 40-jährige Patientin, Osserman II b mit ausgeprägter (bis Score 4,0) generalisierter, faciopharyngealer und oculärer Symptomatik wurde thymektomiert. Trotz zusätzlicher Medikation mit Azathioprin und Prednison 8 - 9 Monate nach der Thymektomie war nur geringer Antikörperabfall, bei guter Befundbesserung (r^1 = 0,6) der generalisierten Symptome (weniger der oculären Symptomatik), zu verzeichnen. Nach insgesamt 24 Monaten war aber eine Besserung von 58,5 % (r^3 = SKK -0,7) festzustellen. Die Operation erfolgte 7 Jahre nach der Erstmanifestation.

P 15: II/1 Ein 39-jähriger Patient, Osserman Typ III, mit generalisierten, facio-pharyngealen und oculären Symptomen, mit AKT-Thymektomie, zeigte einen raschen Abfall der Antikörpertiter (r^2 = -0,9) 7 Tage nach der Thymektomie unter fast konstanter klinischer Symptomatik, die sich erst unter Prednison und Azathioprin bei weiterem Abfall der Antikörpertiter um 57,0 % besserte (r^1 = 0,8). Die Thymektomie erfolgte nur wenige Monate nach der Manifestation der Erkrankung.

P 16: II/1 Die 27-jährige Patientin, Osserman II b, mit generalisierter, facio-pharyngealer und mittelschwerer oculärer Symptomatik, wurde thymektomiert und hatte postoperativ einen stetigen Antikörpertiterabfall (r^2 = SKK -0,9), zunächst ohne gleichzeitige Befundbesserung, dann aber mit Prednison und Azathioprin Besserung um 65 % vom Ausgangswert unter gleichzeitiger Titersenkung (r^1 = 0,8).
Die Thymektomie erfolgte 13 Jahre nach der Diagnosestellung.

P 17: II/1 Der 20-jährige Patient, Osserman Typ II b, mit ausgeprägter oculärer, geringerer generalisierter und facio-pharyngealer Symptomatik, bei dem 2 Monate nach der Thymektomie, die nur wenige Monate nach Erkrankungsbeginn erfolgte, der Einsatz von Prednison-Therapie notwendig wurde, hatte eine initiale Verschlechterung der Symptome, dann aber parallelen Abfall von Antikörper- und Scorewerten (r^1 = 0,75) bis zu einer Besserungsrate von insgesamt 80 %.

P 18: II/1 Eine 21-jährige Patientin, Osserman II b, mit nur generalisierten Symptomen zeigte im postoperativen Verlauf zwar einen prompten Titerabfall (r^2 = -0,91), aber keinen konsekutiven Scoreabfall. Bei Einsatz von Prednison kam es zu weiterer (initialer) Verschlechterung, dann aber unter Erhöhung der Pyridostigmindosierung und Azathioprin, sowie Prednison-Dauerbehandlung von einem Jahr, zu einer Befundbesserung um 43 %. Die Operation erfolgte 8 Jahre nach Erstmanifestation der Erkrankung.

P 19: II/2 Eine 49-jährige Patientin, Osserman II b, mit mittlerer generalisierter und nur geringer faciopharyngealer und oculärer Symptomatik. Nach der Thymektomie, die 1 Jahr nach Diagnosestellung unter Prednison-Therapie erfolgte, kam es zu signifikant parallelem Verhalten von Antikörpertitern und Scorewerten (r^1 = SKK 0,64). Weiterer (r^2 = -0,95) Titerabfall wurde auch nach Beendigung der Prednison-Therapie unter gleichzeitiger Befundbesserung von 62,5 % (r^3 = -0,7) beobachtet.

P 20: II/2 Die 33-jährige Patientin, Osserman Typ II a, mit nicht signifikanten Antikörpertitern, die nur leichte generalisierte und oculäre Symptome hatte, wurde 7 Jahre nach Diagnosestellung unter Prednison-Therapie thymektomiert und erreichte innerhalb von 4 Wochen eine (über ein Jahr bis AKT-Ende) Vollremission.

P 21: II/2 Der 52-jährige Patient, Osserman II b, mit Thymektomie unter Prednison-Therapie (nur wenige Monate lagen zwischen Thymektomie und Diagnosestellung) hatte in der postoperativen Phase prompte Titersenkung (r^2 = -0,92) und Befundbesserung bis zur Vollremission nach wenigen Wochen, die unter Prednison-Dauerbehandlung bis AKT-Ende ca. 12 Monate anhielt.

P 22: II/2 Eine 44-jährige Patientin, Osserman III, mit zuerst benignem, dann malignem metastasierendem Thymomrezidiv. Die Thymomrezidivoperation erfolgte unter Prednison-Therapie und Azathioprin. Nach primärem Titerabfall und leichter Besserung vor allem der oculären Symptomatik, kam es dann ein Jahr später wieder zu einem Titeranstieg und massiver Zunahme der myasthenen Symptomatik. Erst nach 30 Monaten kam es dann zu einem zögernden Titerabfall und nur leichter Befundbesserung von 7 % bei Ende der Studie.

P 23: Die 26-jährige Patientin, Osserman II b, mit nicht signifikanten Antikörpertitern hatte unter Prednison-Therapie bei früher erfolgter (4 Jahre nach der Diagnosestellung) Thymektomie, eine Besserungsrate (nach kurzer AKT-Dauer von 4 Monaten) von 88,5 %.

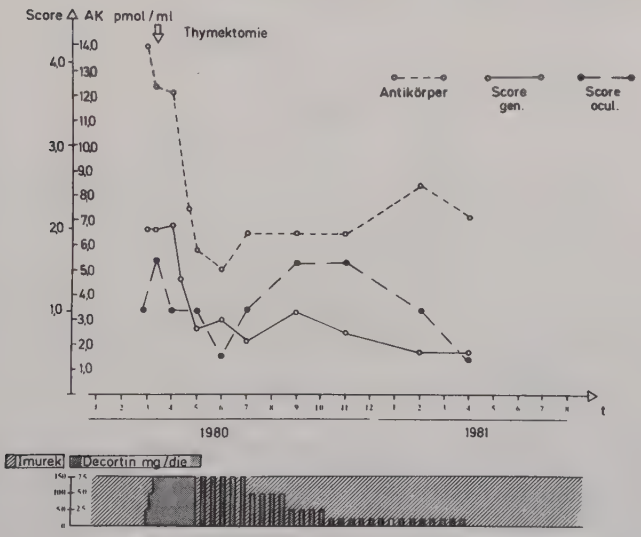
P 24: Ein 35-jähriger Thymompatient, Osserman IV, der bei ausgeprägter Symptomatik (Score 3,0) mit Prednison therapiert wurde (bei früher, im Jahre der Krankheitsmanifestation erfolgter Thymektomie) zeigte bei Therapiebeginn zuerst prompten Antikörperabfall bei nur leichter Befundbesserung, dann nach vorübergehendem Aussetzen von Azathioprin, Exazerbation der myasthenen Symptome mit gleichzeitigem Antikörperanstieg. Unter erneutem Einsatz von Azathioprin und Erhöhung der Prednisondosis konnte eine Besserungsrate von insgesamt 16,5 % (r^3 = -0,6) erreicht werden.

P 25: Die 35-jährige Patientin, Osserman II b, mit ausgeprägter generalisierter und oculärer Symptomatik und nur leichteren facio-pharyngealen Beschwerden, wurde mit kombinierter immunsuppressiver Therapie 4 Jahre nach der Thymektomie, die 1 Jahr nach der Diagnosestellung erfolgte, behandelt. Darunter kam es zu signifikantem parallelem Verhalten von Antikörpern und Scorewerten (r^1 = SKK + 0,85) bei einer Besserungsrate von insgesamt 74,3 %.

Bei ca. 12-monatiger Behandlungsdauer konnte ein stetiger Titerabfall (r^2 = -0,98) und eine Scorewertsenkung (r^3 = -0,83) festgestellt werden.

P 26: Fallbeschreibung: Ein besonders eindrucksvolles Beispiel (siehe Abb. 8) für die Gruppe II ist eine 60-jährige Patientin, mit schweren generalisierten Myastheniesymptomen. Vor Beginn der Therapie konnte sie den Kopf, die Arme und Beine kaum mehr anheben, die Vitalkapazität war eingeschränkt, Schluck- und Sprachstörungen sehr ausgeprägt. Trotz des hohen Alters entschlossen wir uns zu einer Thymektomie.
Trotz beibehaltener Pyridostigmin- und Azathioprin-Therapie und sukzessivem Antikörperabfall, verschlechterte sich vor allem die Vitalkapazität, auch die Ptosis war nahezu vollständig, so daß 7 Tage später langsam einschleichend mit Prednison 25 mg/die. begonnen und nach dem entsprechenden Schema (siehe Therapiepläne) fortgefahren wurde. Nach vorübergehender Exazerbation der bulbären Symptomatik 2 Wochen später, besserte sich innerhalb eines Jahres unter stetigem Antikörperabfall (r^2 = -0,6) vor allem die faciopharyngeale Komponente. Abbildung 8 zeigt paralleles Verhalten von Score und Antikörpern (r^1 = +0,6).

Abb. 9 Verlauf von Score und Antikörper - Titern unter immunsuppressiver Therapie und Thymektomie (S.M. 60 Jahre) Fallbeispiel Gruppe II



Die Medikation mit reduzierter Pyridostigmingabe und 150 mg Azathioprin/die., sowie die alternierende Prednisonbehandlung wurden bis zur weiteren Normalisierung der Symptome fortgesetzt.

Am Ende der Studie, ein Jahr nach der Thymektomie, hat die Patientin zwar noch leichte Doppelbilder, die facio-pharyngealen Symptome sind aber ganz verschwunden und auch die generalisierte Muskelschwäche hat sich bis auf eine Resteinschränkung fast normalisiert (r^3 = -0,9).

2.3 Gruppe III

Antikörperkontrollierte Therapie bei 12 Patienten
(Basistherapie Pyridostigmin)
10 Patienten mit kombinierter immunsuppressiver Therapie (Azathioprin und Prednison)
2 Patienten mit Azathioprin

Alle 12 Patienten, 6 Männer und 6 Frauen, durchschnittliches Alter 60 Jahre, erhielten Pyridostigmin als Basistherapie bis zu 570 mg und Azathioprin 100 - 150 mg (d. h. 2 - 2,5 mg/kg Körpergewicht) als Dauertherapie.
Prednison wurde 10 von 12 Patienten nach dem üblichen Behandlungsschema (siehe Behandlungspläne) verabreicht und war bei Ende der Studie bei 3 Patienten noch nicht abgesetzt (siehe Tab. 4).
Die Behandlungsdauer lag insgesamt bei durchschnittlich 17,3 Monaten, die Prednison-Therapie nahm davon durchschnittlich 11,3 Monate in Anspruch (4 - 19 Monate). 2 Patienten wurden nur mit Pyridostigmin und Azathioprin behandelt, darunter 1 Patient mit nur geringfügigen myasthenen Symptomen, aber mit Lungen-Carcinom (P 37) und 1 Patientin (P 38), die nicht nur an Myasthenia gravis, sondern zusätzlich an Diabetes und PCP erkrankt war.

2.3.1 Antikörpertiterbewegungen und MG-Score unter definierter Therapie im Verlauf der AKT

Bei 9 von 10 Patienten (2 Patienten wurden nicht in die statistische Auswertung aufgenommen, da die Titer unterhalb der pathologischen Titergrenze lagen) zeigte sich im Verlauf der Therapie Absinken des Antikörpertiters und der Scorewerte.

Patient	Alter	Geschl.	Osserman Skala	Krankheits-Dauer (Jahre)	Behandlungs-Dauer (Monate)	Dauer d. Dec. Therapie (Monate) ()=fortdauernd	Antikörper vor AKT pmol/ml
27	58	m	II b	11	18	10	14,5
28	67	w	II b	3	22	2	7,4
29	60	w	II b	1	4	(4)	14,8
30	54	m	III	13	31	19	0,1
31	65	w	III	1	7	(7)	52,2
32	61	m	II b	2	26	11	31,2
33	56	w	II b	7	20	11	0,0
34	58	m	II b	3	24	11	4,3
35	43	w	II b	4	28	4	12,0
36	70	m	III	1	3	(3)	12,8
37	70	m	II a	6	22	-	0,57
38	67	w	II b	1	3	-	12,4

Tabelle Nr. 4 Gruppe III: 12 Patienten (Basistherapie Pyridostigmin):
10 Patienten mit kombinierter immunsuppressiver Therapie: Prenison (Dec) und Azathioprin (Im)
2 Patienten mit Azathioprin (Im)

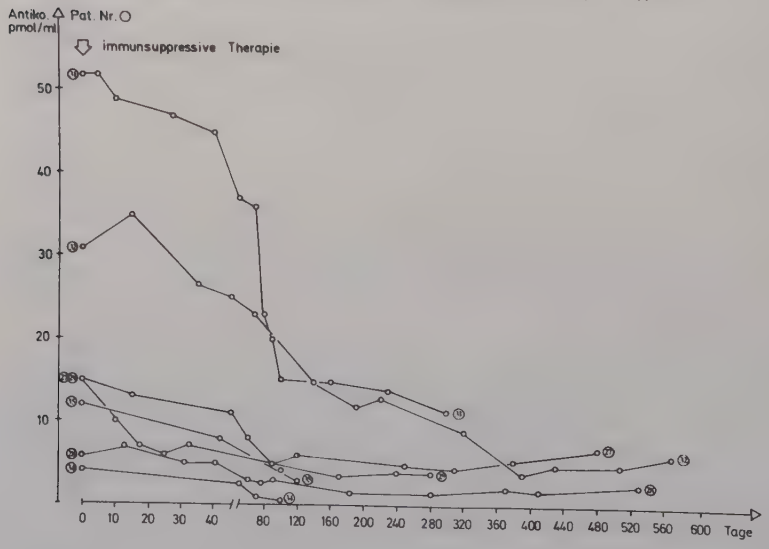
Antikörper Endwert pmol/ml	Score vor AKT gen.fac./oc.	Score Endwert gen.fac./oc.	Beginn der Besserung Tage nach Dec. Einsatz	Dauer der Besserung nach Absetzen von Dec. (Monate) ()=fortdauernde Therapie	Besserungsrate in % gen.fac./oc.	Therapie
7,7	1,7/1,5	0,55/0,75	36	8	68,5/50	Dec.+Im.
3,3	1,9/2,5	0,5/0,5	12	10	76,9/80	Dec.+Im.
4,9	2,3/3,0	0,13/0,0	12	(4)	94,2/100	Dec.+Im.
0,11	2,1/3,0	1,25/2,75	167	12	40,4/19	Dec.+Im.
15,9	2,2/3,0	0,25/1,75	32	(7)	65,2/42	Dec.+Im.
7,0	2,1/1,5	0,0/0,13	56	10	100/80	Dec.+Im.
0,37	2,1/1,5	0,55/0,0	15	9	74/100	Dec.+Im.
0,51	3,5/2,5	0,88/0,0	56	9	75/100	Dec.+Im.
1,9	2,3/2,0	1,13/0,0	91	-	51/100	Dec.+Im.
12,1	1,9/3,0	0,4/0,0	14	(3)	79/100	Dec.+Im.
1,76	1,3/0,3	0,0/0,0	-	-	100/100	- Im.
12,6	1,4/0,5	0,5/0,5	-	-	64,3/0	- Im.

Bei 5 von 10 Patienten zeigte sich ein direktes paralleles Verhalten von klinischem Bild - entsprechend dem Scorewert - und den Antikörpertitern. Innerhalb von 2 - 4 Wochen nach Beginn der Prednison-Therapie war bei 4 dieser 5 Patienten eine Senkung beider Werte festzustellen. Bei einem weiteren Patienten (P 35) war zwar ein rascher Titerabfall innerhalb von 4 Wochen zu beobachten, aber eine Senkung des Scorewertes erst nach 91 Tagen.
Bei den weiteren 5 Patienten zeigten 4 Patienten zwar eine Senkung der Titer bis AKT-Ende und eine klinische Besserung, meist aber trat die Besserung der myasthenen Symptomatik vor Antikörpertitersenkung ein, so daß keine direkte statistische Korrelation bestand.
Die Patienten mit grenzwertigen (n = 1) und nicht pathologischen Titerhöhen (n = 2) zeigten entsprechend den niedrigen Titern nur geringe Titerdynamik und insgesamt keinen Zusammenhang mit den Scorewerten.

2.3.2 Antikörpertiter im Verlauf der AKT

10 (84 %) der 12 Patienten der Gruppe III weisen eindeutig pathologische Antikörpertiter auf, darunter ein Patient mit grenzwertigen Titerhöhen (Grenze bei 0,4 pmol/ml). Die Antikörpertiterbestimmung erfolgte zumeist in 7 - 14-tägigen Abständen nach Prednison-Therapiebeginn, später dann in 4-wöchigen, bei den 2 Patienten (P 37/38), die nur mit Pyridostigmin und Azathioprin behandelt wurden, in größeren Abständen.
Im Verlauf der AKT zeigte sich bei allen 10 Patienten mit pathologischen Titern insgesamt eine Antikörpertitersenkung von durchschnittlich 55,4 % (siehe Abb. 10).

Abb.10 Antikörper - Titer vor und während immunsuppressiver Therapie - Gruppe III



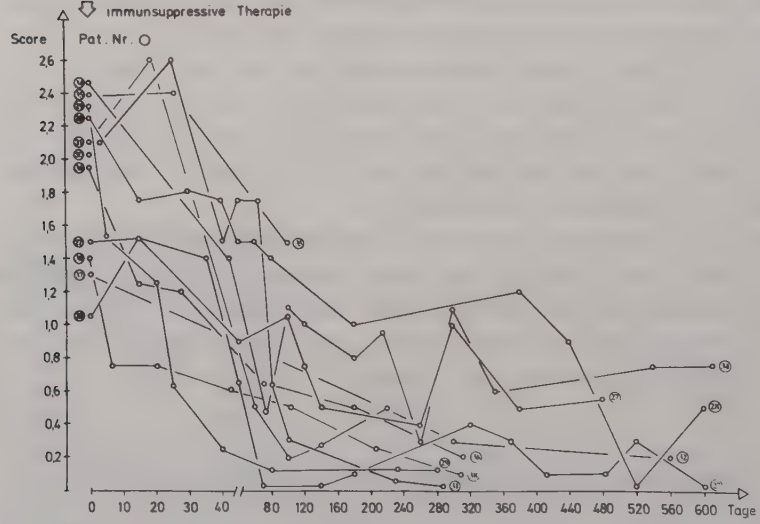
Unter diesen 10 Patienten waren bei 6 Patienten deren Antikörpertiter innerhalb von 7 - 14 Tagen um durchschnittlich 68,8 % bis Ende der AKT gesunken, während bei einem Patienten (P 36) ein nur geringfügiger Titerabfall um 6 % festzustellen war.
Bei einem anderen Patienten (P 32) kam es im Verlauf der AKT während der initialen Verschlechterung nach Prednisonbeginn zu einem Anstieg der Titer, dann aber Monate nach Therapiebeginn insgesamt zu einem Abfall der Titer um 77,6 %.
Auch bei den beiden Patienten, die nur mit Pyridostigmin und Azathioprin behandelt worden waren kam es zu einem Anstieg des Titers, darunter ein Patient mit grenzwertigen Titern (P 37) und Lungen-Carcinom, bei dem ein Anstieg um 68 % zu verzeichnen war, und eine andere Patientin (P 38), bei der ein Anstieg der Titer während der AKT um ca. 18 % festzustellen war.
Bei den 2 Patienten mit nicht pathologischen Titern (die deshalb auch nicht in die statistische Auswertung aufgenommen worden waren) zeigten sich im Verlauf der AKT nur geringfügige Titerveränderungen, die immer unterhalb der pathologischen Titergrenze lagen.

2.3.3 MG-Score (klinisches Bild) im Verlauf der AKT

Von 12 Patienten der Gruppe III sind zu Beginn der AKT-Studie, entsprechend dem Osserman-Schema (Einteilung siehe Seite 26) 1 Patient dem Typ II a, 8 Patienten dem Typ II b und 3 Patienten dem Typ III zuzuordnen.

Alle 12 Patienten haben überwiegend schwere (Score 1,4 - 3,5) generalisierte und facio-pharyngeale Symptome von einem durchschnittlichen Scorewert von 2,1, sowie auch ausgeprägte (0,25 - 3,0) oculäre Muskelschwäche von einem durchschnittlichen Scorewert von 2,0.
Im Verlauf der AKT-Studie fielen diese Scorewerte auf einen durchschnittlichen Scorewert von 0,51 / 0,53 gen. fac. / ocul., um durchschnittlich 75 / 73 % (siehe Abb. 11).

Abb. 11 Score vor, während und nach immunsuppressiver Therapie
11 Patienten der Gruppe III



11 der 12 in Gruppe III behandelten Patienten haben sich im Verlauf der AKT um über 50 % vom Ausgangswert gebessert, darunter 1 Patient (P 37), der unter ausschließlicher Pyridostigmin-Azathioprin-Therapie 10 Monate lang, bis zu seinem Tod an Bronchial-Carcinom keine myasthenen Symptome mehr hatte.

2 Patienten wiesen eine Defektmyasthenie auf (P 27/30), darunter 1 Patient (P 30) mit unterdurchschnittlicher Besserungsrate von 40 % / 9 % (generalisierte / oculäre Symptomatik), dessen erste Erfolge auf die Prednison-Therapie spät, erst nach 167 Tagen eintraten.

Die oculäre Symptomatik hat sich bei 6 Patienten völlig zurückgebildet, bei einer Patientin (P 38) zeigte die Therapie, bezogen auf die oculäre Symptomatik, keinen Erfolg.
3 Patienten (P 31 / 32 / 35) zeigten nach Prednison-Therapie-Beginn eine initiale Verschlechterung, die aber nach durchschnittlich 4 Wochen überwunden war.
Die, durch die kombinierte immunsuppressive Therapie erzielte Besserung konnte bei 7 Patienten (übrige etc.) durchschnittlich über 10 Monate nach Absetzen von Prednison bis Ende der Studie aufrechterhalten werden.

2.3.4 Statistik

Antikörper und MG-Score

6 von 12 Patienten (10 davon mit signifikant erhöhten Antikörpertitern) hatten im Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten eine Korrelation $r^1 = 0{,}8$, d. h. mit abfallenden Antikörpertitern einen sinkenden Scorewert entsprechend einer Besserung des klinischen Bildes. 2 Patienten mit nicht pathologischen Antikörpertitern und innerhalb dieser Grenze auch geringer Titerbewegung, wurden nicht in die statistische Auswertung aufgenommen.
1 Patient (P 32) mit langsamem Titerabfall und Anstieg gegen Ende der AKT trotz gleichbleibend niedrigen Scorewerten zeigte keine Korrelation beider Werte.
1 Patient (P 34) hatte grenzwertige Titerhöhen, deren Dynamik wenig Zusammenhang mit der Scorewertveränderung zeigte.

2 Patienten (P 36 / 38) hatten trotz Absinken der Scorewerte fast konstante Titerhöhen. Somit war bei den Patienten mit niedrigen oder grenzwertigen Antikörpertitern keine oder nur eine geringe Korrelation zwischen Titerwerten und klinischem Bild festzustellen.

Scorewerte und Zeit

Bei einer Behandlungsdauer von 3 - 31 Monaten besserte sich die Muskelleistungsminderung bei allen 10 Patienten der Gruppe III mit einer statistischen Signifikanz von r^3 = -0,8 (2 Patienten wurden in der Statistik nicht berücksichtigt, da die Antikörpertiter deutlich unterhalb der pathologischen Antikörpertiter-Grenze lagen und bei der geringen Titerdynamik keine Korrelation zu erwarten war).

Antikörpertiter und Zeit

Von 10 Patienten, die in die statistische Auswertung aufgenommen wurden, gab es 6 Patienten, die einen hochsignifikanten (r^2 = -0,8) Abfall der Antikörpertiter im Verlauf der AKT aufwiesen.
Bei den weiteren 4 Patienten, zeigte ein Patient einen Anstieg der Titer, bei 2 Patienten waren die Titersenkungen von 2 - 6 % nur gering, ein Patient mit grenzwertigen Titern wies keine signifikante Senkung bis AKT-Ende auf.

2.3.5 Antikörpertiterbewegungen und MG-Score (klinisches Bild) einzelner Patienten der Gruppe III

P 27: Der 58-jährige Patient, Osserman II b, der mit kombinierter immunsuppressiver Therapie über 8 Monate behandelt wurde, hatte eine mäßig ausgeprägte generalisierte, facio-pharyngeale und oculäre Muskelschwäche und eine Defektmyasthenie. Bei stetig sinkenden Antikörpertitern, bereits nach 36 Tagen, ohne daß eine initiale Verschlechterung nach Behandlungs-Beginn eintrat, besserten sich vor allem die facio-pharyngealen, später auch die generalisierten und oculären Symptome (r^1 = 0,63). Unter zusätzlicher Dauertherapie von bis zu 240 mg Pyridostigmin und 150 mg Azathioprin besserte sich bei einer AKT-Dauer von insgesamt 18 Monaten die generalisierte, facio-pharyngeale Symptomatik um 68,5 % vom Ausgangswert, die oculäre Symptomatik um 50 % (r^3 = -0,7).

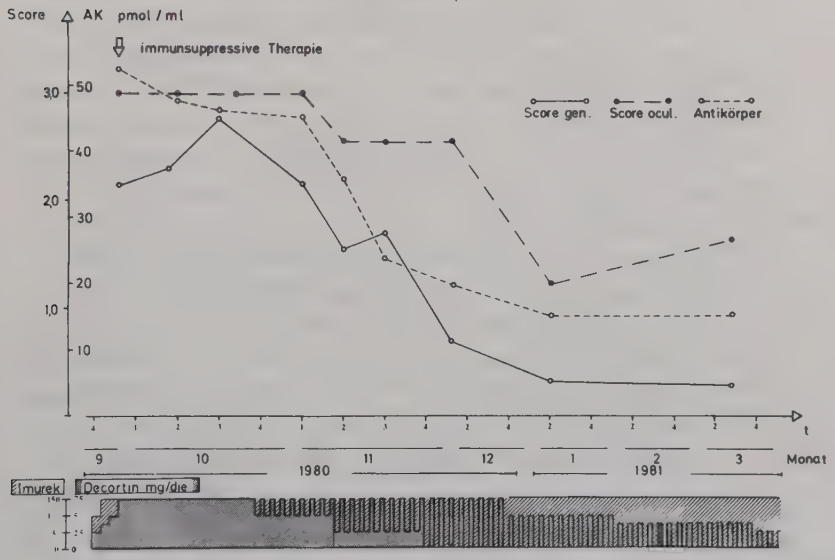
P 28: Eine 67-jährige Patientin, Osserman II b, mit ausgeprägter facio-pharyngealer-generalisierter und oculärer Symptomatik, die eine kombinierte immunsuppressive Therapie über 12 Monate erhielt, hatte bereits 12 Tage nach Beginn der Therapie einen Antikörperabfall und gleichzeitige Besserung, die bis Ende der 22-monatigen AKT eine Besserungsrate von 76 / 80 % (gen. fac. / ocul.) erreichte (r^1 = 0,7). Nach Absetzen von Prednison zeigte sich zwar ein leichter Antikörperanstieg, aber ohne begleitende Verschlechterung der Symptome, die mit einer Dauertherapie von 150 mg Azathioprin und 240 mg Pyridostigmin über 10 Monate hinweg konstant gebessert blieben.

P 29: Bei der 60-jährigen Patientin, Osserman II b, mit schwerer generalisierter facio-pharyngealer und oculärer Symptomatik, sowie zusätzlich Diabetes mellitus, konnte unter 4-monatiger Prednison-Behandlung (bei AKT-Ende noch nicht abgesetzt) eine Besserung der generalisierten facio-pharyngealen Symptome um 94,2 %, der oculären Symptome um 100 %, bei sinkenden Antikörpertitern (r^1 = 0,95) erreicht werden, wobei gleichzeitig eine Therapie von 240 mg Pyridostigmin und 150 mg Azathioprin (r^2 = -0,9) durchgeführt wurde.

P 30: Bei dem 54-jährigen Patienten, Osserman III, mit akuter schwerer generalisierter, facio-pharyngealer und oculärer Myasthenie, bei gleichzeitiger Defektmyasthenie, der nicht pathologische Antikörpertiter aufwies (Krankheitsdauer insgesamt bereits 18 Jahre) konnte unter Prednison nach dem üblichen Behandlungsschema mit Dauertherapie von bis zu 160 mg Pyridostigmin und 150 mg Azathioprin eine nur langsam, nach 167 Tagen einsetzende Besserung erzielt werden, die nach Absetzen von Prednison innerhalb der 31-monatigen AKT-Dauer eine prozentuale Besserungsrate von 40 / 9 % (gen. fac. / ocul.) ergab und über ca. 12 Monate nach Absetzen von Prednison konstant blieb.

P 31: Fallbeschreibung: Als interessanter Verlauf sei der von P 31 besonders dargestellt (siehe Abb. 12). Die Verläufe der anderen Patienten sind nur kurz skizziert.

Abb. 12 Verlauf von Score und Antikörper - Titern unter immusuppressiver Therapie
Fallbeispiel III



Die, jetzt 65-jährige Patientin wurde mit schwerer Myasthenie eingewiesen, die innerhalb von 4 Wochen generalisiert aufgetreten war.
Da beginnende Ateminsuffizienz, Schluck- und Sprachstörungen, schwere Ptosis und Parese fast aller Augenmuskeln vorlagen, wurde mit der Langzeit-Prednison-Behandlung, sowie mit Pyridostigmin 570 mg und Azathioprin 150 mg-Medikation begonnen.

Nach 1 Woche war das Krankheitsbild unverändert, nach 2 Wochen eher schlechter als bei Beginn: fast fehlende Mimik, bulbäre Sprache bei gleichbleibender generalisierter und okulärer Symptomatik. Der Antikörpertiterabfall war zögernd, aber stetig. Unter Erhöhung der Pyridostigmin- und Azathioprin-Dosierung bei 75 mg Prednison pro Tag konnte die Exazerbation in den Griff bekommen werden. Innerhalb von 4 weiteren Wochen stieg die Vitalkapazität von 1200 ml auf 2000 ml an, der Kopf konnte wieder gehoben werden und trotz persistierender Ptosis waren die Doppelbilder weniger gravierend als am Anfang. Im weiteren Verlauf der AKT ging die Ausprägung der Muskelschwäche, vor allem die facio-pharyngeale Symptomatik zurück (r^3 = 0,95). Auch die Antikörpertiter waren am Ende des 2. Behandlungsmonats von ursprünglich 52,2 pmol/ml auf 19,9 pmol/ml abgefallen. 7 Monate später hatten sie nur noch 2/3 des Ausgangswertes. Bei persistierender Prednison-Therapie (37,5/jeden 2. Tag), reduziertem Pyridostigmin und 150 mg Azathioprin hatte sich der Zustand der Patientin um 65 % gebessert, so daß ein befriedigendes Allgemeinbefinden 7 Monate nach Behandlungsbeginn erreicht werden konnte. Nur der therapeutische Erfolg der okulären Muskelschwäche war nicht (eine der 2 Ausnahmen dieser Gruppe) ganz so gut (Besserungsrate 42 %) und erforderte weiterhin bis zur Stabilisierung, Beobachtung und ausgewogene Therapie.

P 32: Bei dem 61-jährigen Patienten, Osserman II b, mit generalisierter facio-pharyngealer und okulärer Symptomatik, besserte sich nach 11-monatiger Prednison-Behandlung (nach anfänglicher Exazerbation) und dann bis Ende der Studie nach 26 Monaten unter gleichzeitiger Therapie mit Pyridostigmin und Azathioprin die klinische Symptomatik um 100 % / 80 % (r^3 = -0,6).

Die Antikörpertiterwerte zeigten bei der initialen Verschlechterung nach Beginn der Prednison-Therapie einen Anstieg von 27 % vom Ausgangswert, dann aber bis Ende dieser Studie = AKT-Ende (r^2 = -0,8) einen signifikanten Abfall. Nach Absetzen von Prednison, 10 Monate lang bis Ende der Studie, war keine Änderung der Symptomatik festzustellen.

P 33: Die 56-jährige Patientin, Osserman Typ II b, mit generalisierter facio-pharyngealer und geringer okulärer Symptomatik (bei nicht signifikanten Antikörpertitern) zeigte im Verlauf der 20-monatigen AKT-Studie und der 11-monatigen Prednison-Behandlung eine Besserung der generalisierten facio-pharyngealen Muskelschwäche um 74 %, der okulären um 100 %. Nach Absetzen der Prednison-Therapie, wurde ein leichter Scoreanstieg festgestellt, nachdem während der Prednison-Medikation eine über 5 Monate dauernde Besserung der Symptome eingetreten war. Bis Ende der Studie hatte sich die generalisierte und facio-pharyngeale Symptomatik wieder etwas verschlechtert, der Scorewert 0,5 blieb aber über 9 Monate hinweg konstant.

P 34: Ein 38-jähriger Patient, Osserman Typ II b, hatte vor Therapiebeginn schwerste (bis Score 4,0) generalisierte, facio-pharyngeale und okuläre Symptome, die sich bei einer Prednison-Behandlungsdauer von 12 Monaten und einer AKT-Gesamtdauer von 24 Monaten um 75 / 100 % bei zusätzlicher Pyridostigmin- und Azathioprin-Therapie besserten (r^3 = -0,6). Die grenzwertig signifikanten Antikörpertiter fielen zwar während der AKT-Studie ab, jedoch ohne ersichtlichen Zusammenhang mit den Scorewerten (zwischendurch Ansteigen der Titerwerte ohne Scoreanstieg). Nach Absetzen von Prednison konnte eine gleichbleibende gebesserte Symptomatik über 9 Monate erreicht werden.

P 35: Die 43-jährige Patientin, Osserman Typ II b, mit ausgeprägter generalisierter, geringer facio-pharyngealer aber schwerer okulärer Symptomatik sowie zusätzlichem Diabetes mellitus, zeigte nach Beginn der Prednison-Therapie eine Besserung vor allem der facio-pharyngealen und okulären Symptome bei successiver Antikörpertitersenkung (r^1 = 0,95). Nach Absetzen von Prednison konnten weiter fallende Scorewerte festgestellt werden, die zwar nach Absetzen von Azathioprin (wegen Knochenmarkdepression) konstant blieben und aber insgesamt eine Besserungsrate von 51 / 100 % zeigten (r^3 = -0,85). Auch die Antikörpertiter blieben nach Absetzen der Prednison-Therapie auf gleicher Höhe bestehen.

P 36: Der 70-jährige Patient, Osserman Typ III, mit ausgeprägten generalisierten und facio-pharyngealen Symptomen, sowie schwerer okulärer Muskelschwäche, hatte nach vorübergehender Exazerbation der Muskelschwäche bei Prednison-Therapiebeginn, bereits nach 14 Tagen, eine Besserung der facio-pharyngealen und okulären Symptome. Nach weiterer 4-monatiger Prednison-Therapie (Behandlung wird noch fortgesetzt) sowie Pyridostigmin 300 mg und Azathioprin 150 mg als Basistherapie, zeigte sich eine Besserung der Muskelschwäche um 79 / 100 % (r^3 = -0,9). Die Antikörpertiter wiesen allerdings nur eine geringe Änderung auf, wobei zuerst ein leichter Anstieg, dann eine geringfügige Titersenkung festzustellen war, somit insgesamt aber kein Zusammenhang mit Scorewertveränderung.

P 37: Ein 70-jähriger Patient, Osserman II a, mit generalisierten facio-pharyngealen und nur geringen okulären Symptomen hatte unter ausschließlicher Pyridostigmingabe von 240 mg und Azathioprin bis 150 mg eine Vollremission, die auch nach Absetzen von Azathioprin bei leichtem Titeranstieg anhielt.

Trotz der nicht signifikant erhöhten Antikörpertiter war ein deutlicher Zusammenhang von Antikörpern und Scorewerten (r^1 = 0,8) festzustellen.
Der Patient verstarb aber 6 Jahre nach Beginn der Myasthenie unter Vollremission der Muskelerkrankung an einem Lungen-Carcinom.

P 38: Bei der 67-jährigen Patientin, die vor der immunsuppressiven Therapie mittlere generalisierte facio-pharyngeale und leichtere oculäre Symptome aufwies und als zusätzliche Erkrankungen Diabetes mellitus und PCP hatte, war unter Pyridostigmin-Medikation von 200 mg und Azathioprin-Gabe von 150 mg trotz fallender Scorewerte ein Anstieg der Antikörpertiter festzustellen. Eine Besserung der generalisierten facio-pharyngealen Symptome war nach 3-monatiger AKT-Beobachtungsdauer um 64 % zu verzeichnen, während die oculäre Symptomatik unverändert blieb.

2.4 Gesamtergebnis der Therapiegruppen I - III

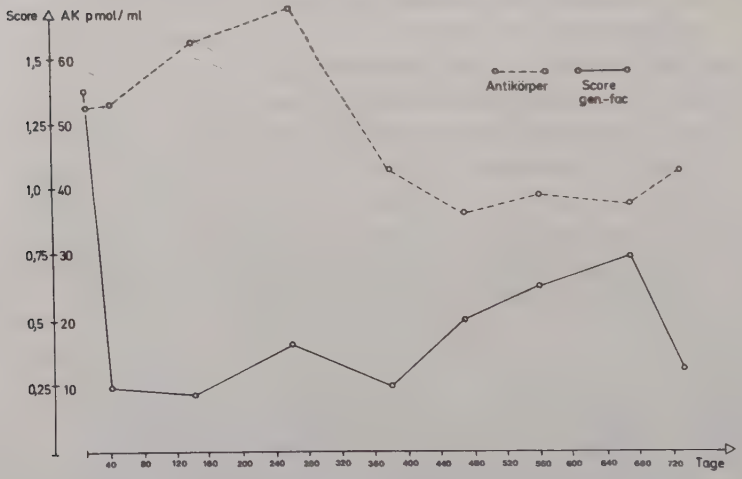
2.4.1 Antikörpertiterbewegungen und klinisches Bild (Score) im Verlauf der AKT

2.4.1.1 Gesamtpatientengut

Bei allen drei Gruppen läßt sich (bis auf wenige Ausnahmen) eine enge Korrelation zwischen dem klinischen Bild und den Antikörpertiterhöhen bzw. dem Antikörpertiterverlauf feststellen, die aber nicht in allen Fällen statistisch signifikant ist. So kann z. B. der Antikörpertiteranstieg einer Verschlechterung der myasthenen Symptomatik vorausgehen (n = 3). Ein Vergleich der Wertepaare Antikörper und Score zeigt in diesem Fall keine statistisch signifikante Korrelation, obwohl eine deutliche Beziehung zwischen beiden Werten besteht.

Als Beispiel für den dissoziierten Verlauf von Antikörpertitern und Score (Abb. 18) dient ein Patient, bei dem der Anstieg der Antikörpertiter der klinischen Verschlechterung vorausging.

Abb.18 Beispiel für zeitlich dissoziierte Antikörper-Titerbewegungen und Score-Verlauf



Umgekehrt kann sich aber auch die Leistung der Muskulatur bereits verbessert haben, obwohl die Antikörpertiter noch auf einem höheren Niveau sind, als es dem klinischen Bild entsprechen würde (n = 4), wobei dann ebenfalls keine statistisch signifikante Korrelation der Wertepaare - Antikörper und Score - besteht.

Bei sehr niedrigen Antikörpertitern ist die Titerdynamik wenig ausgeprägt (n = 3), so daß auch hier keine statistisch signifikante Korrelation besteht, obwohl ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Abfall der Antikörpertiter und dem Score zu erkennen ist.
Eine eindeutige statistisch signifikante Korrelation (bei den Patienten mit pathologischen Titern) zwischen Antikörpern und klinischem Bild wurde bei 21 Patienten (von 31 Patienten mit signifikant erhöhten Titerwerten)
6 Patienten Gruppe I r^1 = +0,65,
9 Patienten Gruppe II r^1 = +7,3,
6 Patienten Gruppe III r^1 = +0,8
mit r^1 = 0,72 festgestellt.

2.4.1.2 Thymektomiepatienten

Die Tabelle 5 zeigt Antikörpertiterbewegungen nach der Operation bei 15 Patienten (3 davon mit nicht signifikanten Titern), sowie Beginn und Dauer der Besserung des klinischen Befundes bzw. der Verschlechterung der myasthenen Symptomatik.

Es zeigt sich, daß 8 Patienten innerhalb von 7 - 21 Tagen nach der Thymektomie einen Antikörpertiterabfall aufweisen, der während der AKT weiter abfallende Tendenz zeigt (kein Anstieg über den Ausgangswert).
Diese 8 Patienten hatten alle, bis auf eine Ausnahme, innerhalb der gleichen Zeit eine Besserung der myasthenen Symptomatik, die durchschnittlich 10 Monate bis Ende dieser Studie (und darüberhinaus) anhielt. Nur 1 Patient hatte 21 Tage postoperativ trotz sinkender Antikörpertiter keine Besserung der klinischen Symptomatik und erst 12 Monate nach der Operation bei zusätzlicher Prednisongabe eine Besserung der Muskelschwäche.

Postoperativ verzögerte Antikörpertitersenkung hatten 2 Patienten mit gleichbleibenden Titerhöhen bis 4 Wochen lang nach der Operation, erst dann konnte eine Titersenkung festgestellt werden. Bei dem einen dieser Patienten (P 8) zeigte sich ein Rezidiv der Symptome 82 Tage nach der Operation und nur kurzdauernde (2 Monate) zwischenzeitliche Besserung. Bei dem anderen Patienten (P 19) waren gleichbleibende Titer bis 35 Tage nach der Operation, dann rascher Abfall nach 60 Tagen und gleichzeitige Besserung des klinischen Befundes festzustellen, somit also, wenn auch verzögerte Korrelation des Scorewertes und der Antikörper.
5 Patienten, die thymektomiert wurden, hatten vorübergehend ansteigende Titer über den Ausgangswert vor der Operation hinaus. Es zeigt sich, daß 3 dieser Patienten postoperativ gleichzeitig persistierende Symptomatik aufweisen, die erst verzögert (90 - 533 Tage) auf die Thymektomie ansprechen. 2 dieser Patienten zeigten aber trotz ansteigender Titer nach Thymektomie gutes Ansprechen auf die Therapie, darunter 1 Thymompatient und 1 Patient mit nicht signifikanten Titern.

Patient	Antikörpertiter Abfall - Anstieg + Gleichb./	Antikörper Titerwert vor AKT pmol/ml	Antikörper Titerwert nach x Tag. postop.	Antikörper Titer-Endwert pmol/ml	Besserung=B Rezidiv =R Gleichbl.=G postop./Tag	Dauer der Besserung bis AKT-Ende Monate	Therapie	statistisch signifikante Korrelation von Antikörpertitern und Score im Verlauf der AKT
1	+	13,3	17,2/30	33,6	B/8	9	Thym+Mes	o
2	-	55,5	51,0/14	37,4	B/14	12	Thym+Mes	+
3	-	0,21	0,11/14	0,08	B/15	7	Thym+Mes	+
4	-	0,25	0,06/7	0,3	B/14	13	Thym+Mes	o
5	+	7,0	10,0/7	7,1	B/90	8	Thym+Mes	+
6	-	299,4	239,0/6	170,6	B/6	16	Thym+Mes	+
7	-	4,4	3,7/21	3,8	B/21	12	Thym+Mes	o
8	/	13,7	13,7/28	13,1	R/82	(2)	Thym+Mes	o
13	+	0,8	1,0/10	0,55	B/8	10	Thym/Dec+Im	o
14	-	19,8	13,7/7	9,6	B/38	14	Thym/Dec+Im	+
15	-	40,6	33,8/7	17,0	B/34	5	Thym/Dec+Im	+
16	+	28,0	29,8/14	22,2	B/119	6	Thym/Dec+Im	+
17	+	22,1	28,5/81	8,6	R/92 B/133	14	Thym/Dec+Im	+
18	-	122,9	101,4/7	49,9	R/21 B/533	2	Thym/Dec+Im	o
19	/	17,0	9,3/15	2,7	B/15	17	Thym+Dec+Im	+
20	+	0,0	0,12/14	0,35	G	-	Thym+Dec+Im	o
21	-	7,1	4,2/10	1,3	B/10	17	Thym+Dec+Im	o
22	+	56,6	69,4/50	51,7	B/130 R/356	7	Thym+Dec+Im	o

Tabelle Nr. 5 18 Patienten (aus Gruppe Ia und II) mit AKT-Thymektomie. Antikörpertiterbewegungen und klinisches Bild nach Thymektomie:
8 Patienten mit AKT-Thymektomie und Pyridostigmin (Mes) (P 1 - P 8).
4 Patienten mit AKT-Thymektomie - Pyridostigmin (Mes) und kombinierte immunsuppressive Therapie = Azathioprin und Prednison (Dec+Im) (P 13 - P 16).
6 Patienten mit AKT-Thymektomie - Pyridostigmin (Mes) und im weiteren Krankheitsverlauf gleichzeitige kombinierte immunsuppressive Therapie (P 17 - P 22).

2.4.1.3 Thymompatienten

5 von 38 Patienten hatten ein histologisch gesichertes Thymom, entsprechend 13,2 % des Gesamtpatientengutes.
Bei den 5 Thymompatienten, 4 Männer (3 benigne, 1 malignes Thymom) und 1 Frau (malignes Thymom) lag die durchschnittliche Antikörpertitersenkungsrate mit 19,7 % deutlich unter dem Wert aller Gruppen.
Die Antikörpertiterhöhen bewegten sich im unteren und mittleren Bereich.
Die facio-pharyngeale / generalisierte und oculäre Muskelschwäche betrug bei Beginn der AKT 1,1 / 1,2 Score und sank bis Ende der AKT-Studie auf Score 0,85 / 1,0 ab.
Die prozentuale Besserungsrate lag bei 38,9 / 24 % und damit deutlich unter der der übrigen Gruppen.
Der histologische Befund, maligne oder benigne, hatte keinen Einfluß auf die Besserungsrate.
Die Korrelation von Score und Antikörpertitern war bei 4 Patienten mit r^1 = 0,68 niedriger als bei den Patienten ohne Thymom, bei einer Patientin mit malignem Thymom gab es sogar eine gegenläufige Beziehung r^1 = -0,9 und damit bei steigenden Titern eine gute Besserung der myasthenen Symptomatik.

2.4.2 Antikörpertiter

2.4.2.1 Titerwerte aller Patienten

31 von 38 Patienten dieser Studie haben eindeutig pathologische Titerwerte, das entspricht 81,6 %.
7 Patienten wiesen Titer unterhalb der pathologischen Titergrenze von 0,4 pmol/ml auf, darunter 2 Patienten, deren Titer im Verlauf der AKT in den pathologischen Bereich anstiegen, so daß zeitweise 33 von 38 (88 %) signifikant erhöhte Titer hatten.

2.4.2.2 Titerhöhe und Manifestationsgrad der Myasthenie (Einteilung nach Osserman)

Die Antikörpertiterhöhe hat, wie aus Abb. 13 hervorgeht, nur geringe Korrelation mit dem Manifestationsgrad der Myasthenie.

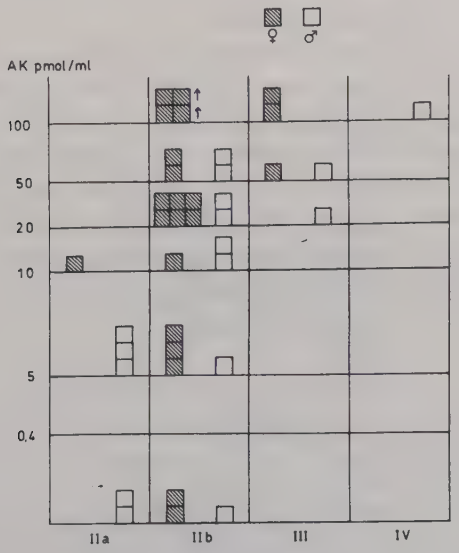


Abb.13 Antikörper - Titer zu Beginn der AKT. und Einteilung nach Osserman
(↑ entspricht Titerwerten höher als 100 pmol/ml)

Es deutet sich eine Tendenz an, daß die Patienten mit schwerer Muskelleistungsminderung vergleichsweise hohe Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein haben, während die Patienten, die nach der Osserman-Einteilung der Gruppe II a zuzuordnen sind, eher niedrigere Titerwerte haben. Die Patienten der Gruppe II b haben Titerwerte in allen Bereichen, darunter 4 Patienten mit Titerwerten von 100 pmol/ml und mehr (höchster Wert = 280 pmol/ml).

2.4.2.3 Antikörpertiter im Verlauf der AKT und prozentuale Senkungsrate.

Die durchschnittliche Titerveränderung (Patienten mit steigenden Titern sind miteinbezogen) der 31 Patienten mit signifikanten Titerhöhen betrug insgesamt 44,9 % Senkung vom Ausgangswert, wobei die durchschnittliche Senkungsrate der Gruppe I bei 20,5 %, der Gruppe II bei 58,9 %, der Gruppe III bei 55,4 % lag.
Die durchschnittliche Titerveränderung bei den 7 Patienten mit nicht pathologischen Antikörpertitern betrug nur 3,3 % Senkung vom Ausgangswert, wobei bei 2 Patienten die Titerhöhen konstant blieben, bei 3 Patienten anstiegen und bei 2 Patienten deutlich absanken. Nur bei einem dieser Patienten war ein Zusammenhang zwischen Antikörpertitern und dem klinischen Bild erkennbar. Insgesamt war die Titerdynamik entsprechend den niedrigen Titerhöhen nur gering.

2.4.3 Klinisches Bild (MG-Score) und prozentuale Besserungsrate bezogen auf:

2.4.3.1 Gruppenzugehörigkeit

Am Ende der AKT weisen alle 3 Gruppen vergleichbare Raten an Voll- und Teilremissionen auf (siehe Abb. 14).

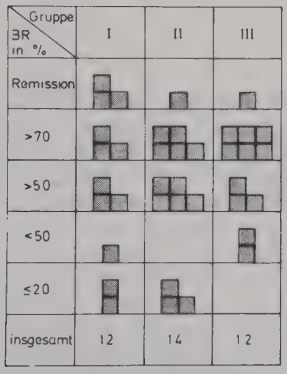


Abb.14 Gruppenzugehörigkeit (nach Therapiekombination) und Besserungsrate in % vom Ausgangswert

Die durchschnittliche generalisierte und facio-pharyngeale Muskelschwäche betrug bei AKT-Beginn (Gruppe I 0,93, Gruppe II 1,45, Gruppe III 2,1) durchschnittlich 1,5 Score und fiel im Verlauf der AKT auf (Gruppe I 0,31, Gruppe II 0,7, Gruppe III 0,51) 0,51 ab, was einer durchschnittlichen Besserungsrate von (Gruppe I 66,4, Gruppe II 61,4, Gruppe III 75 %) 67,9 % vom Ausgangswert entspricht.

32 der 38 Patienten hatten oculäre Symptome, die einen durchschnittlichen Scorewert von (Gruppe I 0,85, Gruppe II 1,6, Gruppe III 2,0) 1,48 aufwiesen. Im Verlauf der AKT fiel dieser Score auf Score 0,58 (Gruppe I 0,52, Gruppe II 0,7, Gruppe III 0,53) ab, was einer durchschnittlichen Besserungsrate von 54,1 % vom Ausgangswert entspricht.

2.4.3.2 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei AKT-Beginn betrug (Gruppe I 37,5, Gruppe II 37, Gruppe III 60 Jahre) 44,8 Jahre.
Aus Abb. 15 geht hervor, daß in allen Altersgruppen die Rate an Voll- und Teilremissionen (BR über 50 %) gleich ist. Ein postoperatives Rezidiv wurde bei einer 21-jährigen Patientin (siehe Abb. 15) beobachtet.

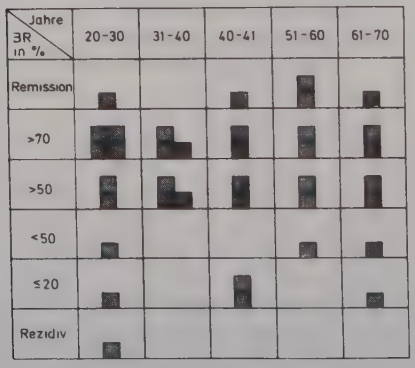


Abb 15 Besserungsrate (BR am Ende der AKT) und Alter der Patienten (Jahre)

2.4.3.3 Dauer der Erkrankung bis Beginn der AKT

Aus Abb. 16 geht hervor, daß die Dauer der Erkrankung keinen Einfluß auf die prozentuale Besserungsrate hatte, wobei einschränkend berücksichtigt werden muß, daß unterdurchschnittliche Besserungsraten sowohl bei kurzer (4 Patienten) als auch bei längerer Krankheitsdauer (2 Patienten) vor AKT-Beginn vorkamen.

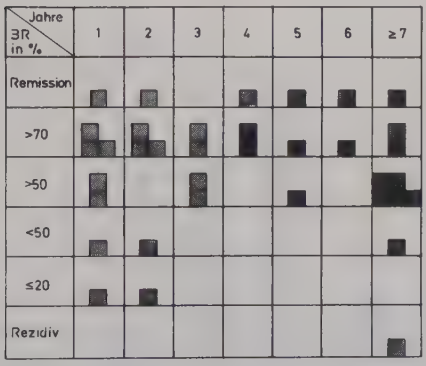


Abb.16 Besserungsrate (BR) und Dauer der Erkrankung (in Jahren bis Beginn der AKT.)

Für die Thymektomie gilt allerdings, daß eine Frühoperation einen besseren postoperativen Erfolg erwarten läßt, als bei einem langjährigen Intervall zwischen Diagnosestellung und Operation.

2.4.3.4 Geschlechtszugehörigkeit

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Therapieerfolg können nur begrenzt festgestellt werden, da der Anteil von Frauen am Patientengut mit 22 : 16 größer, als der der Männer ist. Die Zahl der Remissionen lag bei den Männern 4 mal höher als bei den Frauen, während eine Besserungsrate von über 70 % bei beiden Geschlechtern (siehe Abb. 3) gleichermaßen erreicht wurde.

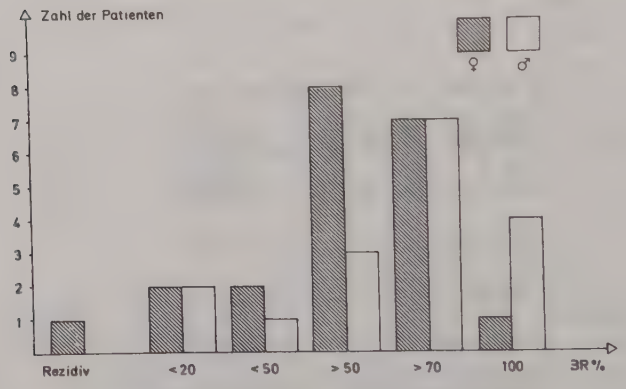


Abb. 3 Besserungsrate (BR in %) am Ende der AKT. - 38 Patienten

2.4.3.5 Erkrankungsbeginn und Thymektomie

Die Patienten der Gruppe I wurden durchschnittlich 3,8 Jahre nach der Diagnosestellung operiert und wiesen eine Besserungsrate von 67,4 % auf, während bei den Patienten der Gruppe II größere Zeitabstände zwischen Erkrankungsbeginn und der Operation, durchschnittlich 6,7 Jahre, lagen. Die Besserungsrate dieser Patienten betrug 61,4 %.

Die prozentuale Besserungsrate bei frühzeitiger Operation nach Diagnosestellung ist demnach größer. Die Remissionsrate sinkt, wenn zwischen Krankheitsbeginn und Operation mehr als 5 Jahre liegen (siehe Abb. 17). Ein vorübergehendes Rezidiv trat bei einer Patientin, bei der 8 Jahre zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Operation lagen, auf.

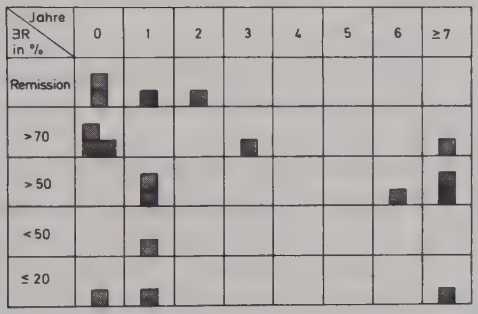


Abb.17 Besserungsrate und Anzahl der Jahre zwischen Thymektomie und Erkrankungsbeginn - 18 Patienten

C) Diskussion

3.1 Antikörper-Titer-Bewegungen und klinisches Bild - Antikörper-kontrollierte Therapie(-AKT)

Bei 38 Patienten mit generalisierter Myasthenie (Osserman Typ II a - IV) wurden systematisch Antikörper-kontrollierte Langzeittherapiestudien durchgeführt.
Oculäre Myasthenien wurden nicht berücksichtigt.
Der Spiegel der Antikörper gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein wurde nach einem modifizierten Immunopräzipitations-Assay (Lindstrom, 1976, Toyka et al., 1979) therapiebegleitend gemessen.
Für die Quantifizierung der Schweregrade der myasthenen Schwäche wurde eine Bewertungsskala (Score) angewandt, die reproduzierbare Werte ergibt (Schumm, 1982).
Die Patienten wurden nach dem in dieser Arbeit beschriebenen Zeitraum (4 - 22 Monate) 3 verschiedenen Therapiegruppen zugeordnet:

I. Thymektomie
II. Thymektomie und kombinierte immunsuppressive Therapie mit Prednison und Azathioprin
III. Kombinierte immunsuppressive Therapie

und ein Vergleich der Scorewertänderungen mit den Ergebnissen der Antikörper-Titer-Messungen bei den einzelnen Gruppen, dem Gesamt-Patientengut, den einzelnen Patienten und den verschiedenen Therapieformen durchgeführt.

3.2 Thymektomie in der Therapie generalisierter Myasthenien

Günstige Beeinflussung auf den Verlauf der myasthenen Erkrankung, z. B. Steigerung der Remission um 10 % und Senkung der Letalität um 16 %, berichten Eaton et al., 1950 und Simpson, 1958.

Remissionen bei 4/5 aller Patienten beobachteten Eckmann, 1971 und Perlo et al., 1960, postoperative Besserung des klinischen Bildes in 70 % der Fälle stellten Birnberger et al., 1976 fest.

Andere Autoren wiederum (Hertel et al., 1977) finden, daß die Thymektomie keinen sicheren Einfluß auf die Letalität hat und in 65 % der Patienten postoperativ Rezidive auftraten.

In unserem Patientengut gab es keinen auf die Thymektomie zurückzuführenden Todesfall.
Die befriedigende Besserung bei 2/3 der Patienten innerhalb von 1/2 Jahr nach der Operation belegt die Wirksamkeit der Thymusentfernung, wie sie seit Ende der 40-er Jahre weltweit bei generalisierten Myasthenien durchgeführt wird (Keynes, 1949, Simpson, 1958, Buckingham et al., 1976, Emeryk et al., 1976, Fraser et al., 1978, Keesey, 1979, Scopetta et al., 1979, Le Brigand et al., 1980, Kunze, 1980, Maret et al., 1980).
Auch die Ergebnisse von anderen Autoren bestätigen diese postoperative Besserung (Kornfeld et al., 1974, Papatestas, 1976, Genkins, 1975, Perlo, 1966, Takahashi et al., 1978), wobei sie postoperative Besserungen in 50 - 80 % feststellten.
Ein günstiger Einfluß auf den Verlauf und die Prognose der Myasthenie soll durch frühzeitige Operation (bei vorliegender Indikation) und bei kurzer Anamnese erreicht werden (Genkins et al., 1975, Emeryk et al., 1976). Auch Schadé, 1967 berichtet, daß nach einem Krankheitsverlauf von 5 und mehr Jahren die Wahrscheinlichkeit einer Vollremission nach Thymektomie sinkt.

Bei unseren 8 Patienten, die im Jahre der Erstmanifestation der Myasthenie, bzw. im folgenden Jahr (durchschnittlich 3,8 Jahre) operiert worden waren, waren die postoperativen Verläufe so gut, daß keine zusätzliche immunsuppressive Therapie notwendig war. Sie hatten somit einen besseren Therapieerfolg durch die Thymektomie, als die (n = 10) Patienten, bei denen zwischen Erkrankungsbeginn und Operation (durchschnittlich 6,7 Jahre) größere Zeitabstände lagen. Bei diesen Patienten wurde wegen nicht ausreichender postoperativer Besserung bzw. wegen Rezidiven, eine kombinierte immunsuppressive Therapie notwendig.

Simpson (1958, 1981) sieht eine Indikation zur Operation hauptsächlich im akuten Stadium der Erkrankung, das bis etwa 7 Jahre nach Beginn dauern soll. Später sei von einer Operation kein bedeutender Erfolg mehr zu erwarten. Demgegenüber sahen wir auch bei Patienten mit länger zurückliegendem Krankheitsbeginn (6 - 7 Jahre) nach Thymektomie Besserungsraten von 50 - 70 % und gleichzeitig postoperativ Abfall der Antikörpertiter, d. h. auch bei Patienten mit länger zurückliegendem Krankheitsbeginn besteht weiterhin eine Aktivität des Autoimmunprozesses.

Wir empfehlen daher eine Thymektomie bei Patienten bis zum 55. Lebensjahr (sofern sie operationsfähig sind), wenn eine Einstellung der myasthenen Symptomatik mit Cholinesterasehemmern keinen ausreichenden Erfolg hat und bei Patienten mit Verdacht auf Thymom.

Bei älteren Patienten ist eine Operation nicht mehr sinnvoll, da die Operationspräparate dann meist kein aktives Thymusgewebe mehr zeigen.

3.2.1 Thymushistologie

Thymushyperplasien kommen nach Untersuchungen von vielen Autoren in 65 - 75 % aller Myasthenie-Patienten vor (Castleman et al., 1949, 1966, Simpson, 1981, Henry, 1969). Bei der Untersuchung des hyperplastischen Thymusgewebes wurde festgestellt, daß Veränderungen im Sinne einer Formierung von Lymphfollikeln mit Keimzentren im Thymusmark vorlagen (Castleman, 1966, Drachman, 1978, Härlein, 1980). Diese Keimzentren werden im Zusammenhang mit der Bildung von Anti-Acetylcholin-Rezeptoren-Antikörpern gebracht (Vincent et al., 1978, Lennon, 1976), die als pathogenetisches Prinzip der myasthenen Erkrankung gelten, da sie eine Reduktion der funktionsfähigen Rezeptoren an der synaptischen Membran verursachen (Engel et al., 1977, Fambrough, 1973, Lindstrom, 1978).

In unserem Patientengut wurde bei 80 % der Thymusdrüsen eine Thymushyperplasie festgestellt. Die übrigen 5 Patienten hatten Veränderungen des Thymusgewebes im Sinne eines Thymoms. 3 davon waren maligne (1 malignes Thymom mit Infiltration in Pericard und Pleura, sowie Abklatschmetastasen), 2 benigne Thymome.

3.3 Postoperativer Verlauf - Beziehung von klinischen Scorewerten und Antikörper-Titern.

In der vorliegenden Arbeit wurden Antikörper-Titer-Verhalten und klinisches Bild unter Berücksichtigung eines exakten klinischen Scores bei insgesamt 18 Patienten vor und nach Thymektomie bis zu einer durchschnittlichen postoperativen Beobachtungszeit von 14 Monaten untersucht.

Mit der klinischen Besserung war bei allen Patienten, die präoperativ erhöhte Antikörper hatten (n = 14), abgesehen von 1 Ausnahme (Nr. 1, Patient mit malignem Thymom mit steigenden Titern, trotz guter Besserung) ein Rückgang der Antikörper-Titer festzustellen, so daß auf die therapeutische Bedeutung der Thymektomie, bzw. die pathogenetische Rolle der Antikörper einerseits und der Thymusdrüse andererseits geschlossen werden kann.
Diese positive Korrelation konnte in 64 % (9 von 14) statistisch abgesichert werden. Bei den Patienten, bei denen verzögerte Titersenkung, trotz rascher Scorewertsenkung, bzw. umgekehrt, festgestellt wurde, fand sich keine direkte statistisch berechenbare Korrelation, aber trotz fehlender statistischer Absicherung eine eindeutige, positive Beziehung zwischen Abfall der Antikörpertiter und dem Scorewertverlauf.
Diese nicht direkte Korrelation zwischen Antikörpertitern und Scorewerten, z. B. bereits deutlich gebesserte Symptome und nur langsame Antikörpertiter-Senkung, bzw. nur langsame Besserung des klinischen Bildes und rascher Antikörpertiter-Abfall, wurde bisher nur von Besinger et al., 1981 unter Plasmaphoresetherapie beobachtet.

Auch andere Autoren (Tindall, 1980, Newsom-Davis, 1979, Scadding et al., 1977, 1981, Limburg et al., 1979, 1981, Nishitani et al., 1979, Bartoccioni et al., 1980) haben einen Abfall der Antikörpertiter und eine Besserung der Myasthenia gravis gefunden.
Im Gegensatz dazu aber fanden einige Autoren (Seybold et al., 1978, Appel et al., 1979, Roses et al., 1981, Oleanos, 1980) postoperativ keine Korrelation von klinischem Befund und Veränderungen der Antikörpertiter.

Zu widersprüchlichen Ergebnissen kam Seybold et al., 1978, als er trotz klinischer Besserung nach Thymektomie sowohl einen Anstieg der postoperativen Titer als auch einen Abfall der Antikörperspiegel fand.
Die Widersprüchlichkeit der bisher vorliegenden Ergebnisse liegt vor allem daran, daß bisher kein exakter klinischer Scorewert zur Beurteilung des klinischen Schweregrades herangezogen wurde, sondern entweder nur grobe subjektive Angaben oder die klinische Bewertungsskala von Osserman, 1958, den Untersuchungen (z. B. Roses et al., 1981, Reuther et al., 1979) zu Grunde gelegt wurde, somit kleinere, aber wesentliche klinische Veränderungen nicht erfaßt wurden. Eine weitere, wichtige Ursache sind, verglichen mit der hier vorliegenden langen Beobachtungsdauer, die kurzen Kontrollzeiträume (z. B. Seybold et al., 1979 - Wochen, Newsom-Davis, 1979 - 3 - 4 Monate) und die weitmaschigen Kontrollen der klinischen Befunde und der Antikörpertiter (Reuther et al., 1979, Barkas et al., 1979).
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, bei engmaschigen Titerkontrollen und exakt definiertem klinischem Score, unter Berücksichtigung der Patienten mit Thymom und mit nicht pathologischen Titerhöhen, bei denen nur in wenigen Fällen (jeweils 1 Patient) eine signifikante Korrelation zu erwarten ist, daß nach Thymektomie sowohl die Antikörpertiterwerte, wie auch der Schweregrad der myasthenen Beeinträchtigung gleichlaufendes Verhalten im Sinne einer Reduktion zeigen.

3.4 Klinischer Verlauf und Bedeutung von klinischen Scorewerten und Antikörpertitern für die Behandlung nach der Thymektomie.

Von den 18 thymektomierten Patienten (insgesamt 22 Patienten, 4 davon wurden vor 2 - 5 Jahren thymektomiert ohne Scorewert- und Antikörperkontrolle) mit generalisierten Myasthenien, bei denen prä- und postoperativ Antikörper und Scorewerte untersucht worden waren, zeigten 8 Patienten ohne immunsuppressive Therapie eine befriedigende Besserung (Gruppe I a) mit voller Remission bei 1 Patienten und Remission der generalisierten Symptomatik bei verbleibender geringer oculärer Restsymptomatik bei 1 weiteren Patienten.
Bis auf 1 Ausnahme fand sich bei 5 dieser Patienten mit initial erhöhten Antikörpertitern ein kontinuierlicher Rückgang der Antikörperwerte.
Bei 6 Patienten (Gruppe II/1), die bereits präoperativ höhere Scorewerte hatten als die anderen Patienten, fand sich postoperativ in den ersten 3 Monaten ein unbefriedigendes Ansprechen auf die Operation und nur geringer Antikörpertiterabfall, so daß eine zusätzliche immunsuppressive Therapie notwendig wurde. Bei 3 dieser Patienten fand sich postoperativ innerhalb von 7 - 81 Tagen ein Anstieg der Antikörpertiter über die Ausgangswerte hinaus und erst unter immunsuppressiver Therapie ein sukzessiver Abfall der Titerwerte und Besserung der Scorewerte. Die anderen 3 Patienten hatten nach der Thymektomie nur eine zögernde, erst unter kombinierter immunsuppressiver Therapie deutliche Besserung des klinischen Bildes und parallel dazu deutlichen Antikörpertiterabfall.

4 Patienten (II/2), die vor der Thymektomie eine perakute Verschlechterung hatten und, um eine bessere Operationsfähigkeit zu erreichen, mit kombinierter immunsuppressiver Therapie vorbehandelt werden mußten, hatten trotz der vergleichsweise schweren Symptomatik eine überdurchschnittliche gute postoperative Besserung, womit wir die Beobachtungen von Jones et al., 1978 bestätigen können, daß die präoperativ durch immunsuppressive Therapie induzierte Besserung einen positiven Einfluß auf die postoperative Phase nach der Thymektomie hat. Wir stellten außerdem bei diesen Patienten eine, die Besserung begleitende, überdurchschnittliche Senkung der Antikörpertiter fest.

Präoperative prognostische Aussagen konnten bei unseren Patienten weder aus dem Alter, dem Geschlecht (ein günstiger Verlauf der Myasthenie nach der Operation wird von Simpson, 1958, 1981 besonders bei jungen Frauen mit kurzer Anamnese erwartet), der präoperativen Krankheitsdauer, dem Schweregrad der Myasthenie, noch aus der präoperativen Antikörpertiterhöhe gemacht werden.
Aus der Beobachtung der postoperativen Antikörpertiterwerte aber, und damit der Titerbewegungstendenz, lassen sich möglicherweise prognostische Aussagen für den weiteren Verlauf der Erkrankung bei einzelnen Patienten machen.
So fand sich z. B. bei den 9 Patienten, bei denen postoperativ zuerst ansteigende (n = 7), bzw. gleichbleibende Titerwerte (n = 2) festgestellt wurden, die dann erst im weiteren Verlauf absanken, innerhalb von 6 Monaten postoperativ ein baldiges Rezidiv (n = 2), gleichbleibende Symptomatik (n = 1) oder eine deutlich verzögerte Besserung (n = 3). Demgegenüber hatten die 9 Patienten mit postoperativ, innerhalb von 7 - 28 Tagen sinkenden Titerwerten, alle, bis auf eine Ausnahme, innerhalb der gleichen Zeit (6 Monate) eine Besserung der myasthenen Symptomatik und auch während der ganzen (durchschnittlich 14 Monate dauernden) postoperativen Beobachtungszeit keinen Anstieg des Scorewertes auf die präoperativen Ausgangswerte.

Das bedeutet, daß, wenn postoperativ innerhalb der ersten 4 Wochen die Antikörpertiter absinken, auch günstige Ergebnisse für den weiteren Verlauf zu erwarten sind und somit eine zusätzliche kombinierte immunsuppressive Therapie nur dann notwendig wird, wenn unverändert hohe Antikörpertiter oder Anstieg des Titers für eine unbefriedigende Besserung, bzw. für ein Rezidiv sprechen.

3.4.1 Klinischer Verlauf, Therapie und Antikörpertiter bei Patienten mit Thymom

Der klinische Verlauf und die Antikörper-Titer-Bewegungen der Thymom-Patienten (n = 5) waren uneinheitlich.
Nur 2 von 5 Patienten sprachen präoperativ und postoperativ auf alleinige Cholinesterasehemmer-Therapie an. Nur einmal zeigte sich ohne zusätzliche immunsuppressive Behandlung sukzessive Besserung. Dieser Patient (Nr. 1) war innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der myasthenen Symptomatik operiert und nachbestrahlt worden. Der andere hatte unter Pyridostigmin-Therapie nur geringe Schwankungen der ohnehin fast nur oculären Symptomatik.
Mit einer Ausnahme war auch unter immunsuppressiver Therapie die Besserung der generalisierten Symptome deutlich geringer als bei den übrigen Patienten.
Alle Thymom-Patienten hatten erhöhte Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein, deren Höhe sich im mittleren und unteren Randbereich bewegte, während verschiedene Autoren (Keesey, 1979, Limburg et al., 1981, Lindstrom, 1976, Smith et al., 1978, Vincent et al., 1979) wesentlich höhere Titer als bei den übrigen Myasthenie-Patienten festgestellt hatten.
Die Antikörper-Titer-Bewegungen waren trotz klinischer Besserung bei 4 Patienten deutlich geringer als bei den Patienten ohne Thymom und ohne (n = 2), bzw. nur geringer (n = 3) Korrelation mit dem klinischen Bild.

Bei einem Patienten (P 1) stiegen die Antikörpertiter trotz sukzessiver Besserung des klinischen Score-Wertes nach der Operation an. Ein derartig divergentes Verhalten von Score-Werten und Antikörpertitern war sonst bei keiner der übrigen generalisierten Myasthenien zu finden.
Die Häufigkeit der Thymome in unserem Krankengut (13 %) sowie die Erstmanifestationen der myasthenen Symptomatik im höheren Lebensalter bei diesen Patienten, entspricht der bekannten klinischen Erfahrung (Oosterhuis, 1964, Papatestas et al., 1976, Kornfeld et al., 1978, Levine, 1979, Scopetta et al., 1979).

3.5 Kombinierte immunsuppressive Therapie mit Prednison und Azathioprin

Die günstige Wirkung von Corticosteroiden und corticotropem Hormon (ACTH) wird heute kaum mehr in Frage gestellt (Warmolts et al., 1970, Kjaer, 1971, Seybold et al., 1974, Brunner et al., 1976, Engel, 1976, Fischer et al., 1976, Birnberger et al., 1977, Sanders et al., 1979, Limburg et al., 1981, Okamoto, 1981) und u. a. dadurch erklärt, daß ein Eingriff in die Immunreaktion stattfindet mit einer Hemmung der Antikörper-Synthese (Mc. Millan et al., 1976), Reduktion der Wirkung der humoralen Rezeptor-Protein-Antikörper (Bender et al., 1975) und Hemmung der zellulären Immunreaktion durch Reduktion der T- und B-Lymphozyten (Engel, 1976). Es wird außerdem eine direkte Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung angenommen (Wilson et al., 1974, Arts et al., 1977, Birnberger et al., 1977).

Auch die Therapie mit Azathioprin wird durch eine Immunsuppression begründet. Zum einen führt es zur Reduktion der Gesamtzahl der im Blut zirkulierenden B- und T-Lymphozyten, wobei junge T-Zellen, besonders empfindlich sind (Mertens, 1977), zum anderen hemmt es die Induktion einer humoralen Antikörper-Antwort auf einen Antigen-Reiz durch antimetabolische Wirkung (Azathioprin wird in der Leber zu Merkatopurin, das als falsches Nukleotid in die Nukleinsäure eingebaut und die RNA-DNA-Funktion unterbricht, umgewandelt) auf sich rasch teilende, immunkompetente Zellen.

Seit einiger Zeit wird der Monotherapie mit Corticosteroiden, die aufgrund der notwendigen hohen Dosierung zu, z. T. lebensgefährlichen Nebenwirkungen führte (z. B. Osteoporose, Hypertonie mit entsprechenden Komplikationen), die Kombinationstherapie mit Azathioprin vorgezogen.
So fanden z. B. Matell und Wedlund, 1978, bei 54 Patienten, die sie vor und während der Prednison-Therapie mit Azathioprin behandelten, in 61 % der Fälle bereits in 4 - 16 Wochen eine erhebliche Besserung der myasthenen Symptomatik, die sie auf diese Kombinationstherapie zurückführten.
Diese Ergebnisse werden von Hertel und Mitarbeitern 1979, die diese Untersuchungen allerdings an wenigen Patienten mit unregelmäßigen Behandlungsprotokollen und ohne Korrelation mit Antikörpertitern durchführten, bestätigt.
Sie behandelten 15 Patienten mit schwerer Myasthenia gravis sowohl mit Azathioprin und Prednison, als auch in der Vergleichsgruppe nur mit Prednison.
Sie fanden, daß weniger Nebenwirkungen der Steroidtherapie auftraten, weil die Prednison-Dosis früher als in der Vergleichsgruppe abgesetzt werden konnte.

14 der 15 Patienten zeigten eine gute Besserung (unter persistierender Pyridostigmin-Medikation), ohne daß nach Absetzen von Prednison eine Verschlechterung des klinischen Befundes eintrat. Außerdem sahen sie einen schnelleren Wirkungseintritt nach Therapiebeginn.
Auch nach den hier vorliegenden Verlaufsstudien bewährt sich die kombinierte immunsuppressive Therapie seit 1977. Zum einen wird die schnelle und sichere, aber durch Nebenwirkungen belastete, Wirkung der Corticosteroide genutzt, zum anderen zusätzlich der länger anhaltende, aber erst protrahiert einsetzende (Mertens et al., 1969, 1973, 1977, Matell et al., 1976, 1981, Fasshauer et al., 1981) Effekt von Azathioprin mit geringeren Nebenwirkungen.
Durch die langsam einschleichende Dosierung von Corticosteroiden (Engel und Warmolts, 1970 - 1972) können, wie auch in dieser Studie festgestellt wurde, gefährliche Verschlechterungen zu Beginn der Therapie, wie sie von vielen Autoren beschrieben wurden (Jenkins, 1972, Pinelli et al., 1974, Howard et al., 1976, Sanders et al., 1979), weitgehend vermieden werden.

In 6 von 22 mit Prednison behandelten Fällen trat meist in den ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn, eine Verschlechterung ein, die nur von kurzer Dauer (durchschnittlich 10 Tage) und nicht lebensbedrohlich war.
Die Besserung setzte, wie auch schon von anderen Autoren (Jenkins, 1972, Seybold et al., 1974, Brunner et al., 1976, Oosterhuis, 1977) beobachtet, etwa 3 Wochen nach Therapiebeginn, in 3 Fällen erst nach 6 - 7 Wochen ein.
Weder ein verzögerter Wirkungseintritt unter kombinierter immunsuppressiver Therapie noch das Auftreten oder Fehlen einer initialen Verschlechterung, hatten eine prognostische Bedeutung für den Langzeiterfolg.

Mit Eintreten eines maximalen Therapieerfolges, in der Regel im 4. - 6. Behandlungsmonat, kann die Umstellung und Reduktion von Prednison auf eine alternierende Behandlung durchgeführt werden, ohne daß eine gravierende Verschlechterung zu befürchten wäre.
Nur bei 2 Patienten sahen wir nach Reduktion von Prednison unter Gabe von 25 mg alternierend eine Verschlechterung der Symptomatik.

3.5.1 Indikationen der immunsuppressiven Therapie und Therapieerfolg

Die kombinierte immunsuppressive Therapie wurde hier bei Patienten durchgeführt, die nach durchschnittlich 3 Monaten nach Thymektomie (Gruppe II/1, n = 6) keine befriedigende Besserung zeigten.
Wir sahen solche postoperativ unbefriedigenden Verläufe im Gegensatz zu den sehr günstigen Berichten von Papatestas et al., 1979, Jenkins et al., 1975, Le Brigand, 1976, Mulder et al., 1976, Perlo et al., 1976, bei etwa 1/3 der thymektomierten Patienten.
Gute Therapieerfolge konnten in dieser Gruppe, obwohl präoperativ eine schwerere Symptomatik vorlag, mit den der Patienten ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie verglichen werden (n = 8).
Es ließ sich zeigen, daß die schnelle Wirksamkeit der kombinierten immunsuppressiven Therapie nicht durch die dann doch einsetzende Wirkung der Thymektomie zu erklären ist, sondern durch die Gabe von Prednison, da der Unterschied der therapeutischen Wirksamkeit (im vergleichbaren Zeitraum) zwischen dem Effekt der Thymektomie allein und der zusätzlichen Wirkung der kombinierten immunsuppressiven Therapie statistisch signifikant ist.

Sehr gut bewährt hat sich die Kombinationsbehandlung auch präoperativ bei Patienten mit schneller Progression der Symptomatik (Gruppe II/2, n = 4). Durch diese Behandlung konnte bei diesen Patienten eine sichere Stabilisierung und dadurch eine risikolosere Operationsfähigkeit erreicht werden und postoperativ eine überdurchschnittliche Besserung der Symptomatik.

Diese Ergebnisse stimmen mit den von Booloki und Schwartzman (1978) überein (die aber ohne Antikörper-Kontrolle gefunden wurden), die 32 Patienten kurz vor und nach Thymektomie mit Prednison behandelten und die geringere postoperative Komplikations- und Rezidivrate auf diese Behandlung zurückführten.
Demgegenüber aber stellten mehrere Autoren (Shapiro et al., 1971, Mann et al., 1976, Okamoto, 1979) fest, daß es keinen Unterschied zwischen postoperativen Behandlungserfolgen von thymektomierten Patienten mit gleichzeitiger Steroidmedikation oder ohne Steroidmedikation gäbe.

Weiterhin wurden Patienten, die 2 - 4 Jahre nach der Thymektomie (Gruppe I/b, n = 2 und Gruppe II/3, n = 4) eine durch Cholinesterasehemmer nicht mehr beherrschbare Verschlechterung hatten, kombiniert immunsuppressiv oder mit Azathioprin allein behandelt, ebenso wie Patienten über 55 Jahre, die nicht thymektomiert, sondern immunsuppressiv behandelt wurden (Gruppe III, n = 10, kombinierte Therapie; n = 2, Monotherapie mit Azathioprin).
All diese Patienten (n = 28, davon kombinierte Therapie n = 24, Monotherapie mit Azathioprin, n = 4) zeigten ohne Ausnahme im Verlauf der 15 Monate Beobachtungsdauer eine Besserung der generalisierten und oculären Symptomatik, wobei der prozentuale Besserungsgrad des Score-Wertes bei den einzelnen Therapiegruppen unterschiedlich war.

So z. B. hatten die Patienten ohne vorausgegangene Thymektomie einen überdurchschnittlichen Behandlungserfolg und anhaltende Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapie, verglichen mit den Patienten, bei denen eine Thymektomie vorausgegangen war.
Aufgrund dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, ob die Thymektomie überhaupt noch in derzeitigem Umfange indiziert ist.

Im Gegensatz zu vielen Autoren (Seybold et al., 1974, Engel, 1976, Mann et al., 1976, Matell et al., 1976, Birnberger et al., 1977, Sanders et al., 1979, Fasshauer et al., 1981), die unter Monotherapie mit Azathioprin bei 10 - 50 % der Patienten unbefriedigende Verläufe sahen, haben wir hier bei 4 Patienten, bei allerdings geringer Symptomatik, unter immunsuppressiver Monotherapie mit Azathioprin bei 3 Patienten vergleichsweise gute, wenn auch deutlich geringere Besserung als bei den anderen Patienten erzielt (2 Vollremissionen), bei einem weiteren Patienten keine Veränderung der ohnehin fast nur oculären Symptomatik erreicht. Auch Limburg et al., 1979 berichten nur über 4 Patienten, von denen alle, bis auf eine Ausnahme, unter der Monotherapie mit Azathioprin eine deutliche Besserung und Senkung der Antikörpertiter aufweisen.

Bei allen Behandlungsgruppen, mit oder ohne Thymektomie fand sich jedoch kein Unterschied der Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapie in Abhängigkeit von der prätherapeutischen Krankheitsdauer, dem Alter, dem Geschlecht und dem Manifestationsgrad der myasthenen Symptomatik.

3.5.2 Verlauf der Antikörpertiter und der Klinik unter kombinierter immunsuppressiver Therapie

Mit der klinischen Besserung fand sich bei allen Patienten, die erhöhte Antikörpertiter hatten und immunsuppressiv behandelt wurden (n = 22), abgesehen von einer Ausnahme (P 36, Patient mit nur geringen Antikörper-Titer-Schwankungen) ein Rückgang der Antikörpertiter. Diese positive Korrelation konnte in 64 % (14 von 22) statistisch abgesichert werden. Verglichen mit dem postoperativen Abfall der Antikörper nach Thymektomie ist, wie auch Tindall et al., 1981 feststellten, die prozentuale Titer-Senkung unter immunsuppressiver Therapie deutlich höher.

In Einklang mit den Ergebnissen vieler Autoren (Mittag et al., 1976, Lindstrom et al., 1976, Appel et al., 1975, Monnier et al., 1977, Kallies et al., 1979, De Crousaz et al., 1977) konnte auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden, daß eine eindeutige interindividuelle Korrelation zwischen den Antikörpertitern und dem Schweregrad der Erkrankung nicht besteht.
Es zeigte sich lediglich, daß bei Patienten mit schwerer Muskelleistungsminderung vergleichsweise hohe Titer gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein zu bestimmen sind, während Patienten mit geringer ausgeprägter Symptomatik niedrigere Titer haben, ohne daß diese Korrelation regelmäßig, wie z. B. von Tindall, 1981 nachgewiesen wurde, festzustellen war. Nach unseren Ergebnissen besteht aber zweifellos eine individuelle Korrelation von klinischem Bild und Antikörpertitern. So zeigten fast alle Patienten eine enge Beziehung zwischen der Änderung des klinischen Befundes und der Änderung des Antikörpertiters unter der Therapie, d. h. der Antikörpertiter spiegelt die Akuität des Krankheitsprozesses wieder.

Das bedeutet, daß nicht die absolute Titerhöhe eine Aussage über den Manifestationsgrad der Erkrankung erlaubt, sondern die individuelle Tendenz der Titer-Bewegungen eine entscheidende Bedeutung hat. Somit hat auch der prozentuale Abfall der Antikörperspiegel (wie er z. B. von Dau, 1979 als Wertmaßstab angeführt wird) keine wesentliche Aussagekraft, da bei den Patienten mit hohen Ausgangswerten unter entsprechender Therapie größere Titersenkungen erreicht werden können als bei den Patienten mit niedrigeren Titern, trotz vergleichbarer klinischer Besserung. Auch bei den Patienten, die keine signifikante Titererhöhung haben, läßt sich doch in den meisten Fällen eine eindeutige Korrelation von Antikörpertitern und klinischem Verlauf feststellen, so daß die Berücksichtigung der individuellen Titer-Schwankungen bei diesen Patienten ähnliche prognostische Aussagekraft hat, wie bei den Patienten mit deutlich erhöhten Titern.

Es ließ sich feststellen, daß, wenn die Antikörpertiter nach Beginn der kombinierten immunsuppressiven Therapie abfallen, eine Besserung entweder parallel oder mit geringer Verzögerung eintritt. Dementsprechend ist bei ansteigenden Titern eine Verschlechterung des Krankheitsbildes parallel oder mit geringer Verzögerung zu erwarten. Wenn nach 4 - 6 Wochen kein Abfall der Antikörpertiter festzustellen ist, ist eine verzögernde Wirkung zu erwarten.
Es konnte außerdem festgestellt werden, wenn unter Reduktion bzw. Absetzen von Prednison die Antikörpertiter auf dem erreichten Niveau bleiben und nicht wieder ansteigen, eine Verschlechterung der myasthenen Symptomatik nicht zu befürchten ist.
Auch unter dem weiteren Therapieverlauf, nach Absetzen von Prednison, unter Fortsetzung der Azathioprin-Behandlung konnte bei Titer-Änderung (die dann insgesamt deutlich geringer und nicht so ausgeprägt war als unter kombinierter immunsuppressiver Therapie) eine entsprechende klinische Veränderung festgestellt werden.

Kurzfristige Veränderungen der myasthenen Schwäche (z. B. unter psychischer Belastung, nach Beginn der immunsuppressiven Therapie) sind in der Regel nur von geringen Antikörpertiterschwankungen begleitet, die keine zusätzliche Aussage für die prognostische Beurteilung erbringen, während aber individuelle Schwankungen der Antikörper um mehr als 10 % in der Regel mit entsprechenden klinischen Score-Veränderungen korreliert sind.
Dadurch daß die Veränderungen der Titer häufig den entsprechenden Veränderungen des klinischen Verlaufs vorausgehen, kann mit Hilfe engmaschiger Kontrollen und Einsatz entsprechender Therapiemaßnahmne eine Verschlechterung des klinischen Bildes verhindert oder in Grenzen gehalten werden.
Auch kann z. B. bei konstantem Antikörper-Titer-Abfall und rückläufiger Symptomatik die Dosierung der Medikamente reduziert werden, was vor allem bei der Anwendung von Medikamenten von Bedeutung ist (Azathioprin und Prednison), die bei der Langzeittherapie Nebenwirkungen haben.

3.6 Welche Schlußfolgerungen lassen sich aus der vorliegenden Antikörper-kontrollierten Therapiestudie ableiten?

Eindeutige Korrelation von Antikörpertiter und klinischem Ausprägungsgrad konnte unter verschiedenen Therapien bei mehr als 2/3 der Patienten (21 von 31 Patienten) mit pathologischen Titerwerten festgestellt und statistisch gesichert werden.
Dadurch kann unter Beobachtung des Antikörpertiters bei verschiedenen Therapiemaßnahmen eine objektive Aussage über die Aktivität des immunologischen Prozeßes und damit über die Akuität des Krankheitsgeschehens gemacht werden, wobei zu berücksichtigen ist, daß nicht die absolute Titerhöhe sondern die Titerbewegungen, die nur im Vergleich mit mehreren Werten desselben Patienten (individuelle Antikörperdynamik), aussagekräftig sind.

Eine interindividuelle Vergleichbarkeit der Antikörper-Spiegel mit dem klinischen Schweregrad ist nicht möglich.

Titerbewegungen können für den weiteren Krankheitsverlauf von prognostischer Bedeutung sein, da die Antikörpertiter-Veränderungen oft der Veränderung des klinischen Bildes vorausgehen und deshalb entscheidende Hilfe für die weitere Therapieplanung sein können. So z. B. wenn bei Reduktion der immunsuppressiven Medikation die Titer ansteigen, kann die Therapie frühzeitig geändert werden, indem entweder die Azathioprin-Dosierung erhöht, oder erneut alternierend Prednison eingesetzt wird.
Neben der Entscheidungshilfe bei der Therapieplanung lassen sich mit der Beobachtung der Antikörpertiter auch Aussagen über den Effekt der durchgeführten Therapiemaßnahmen (z. B. Thymektomie) und über die Prognose des weiteren Krankheitsverlaufes machen. So z. B. ist bei deutlichem Abfall der Antikörpertiter innerhalb von 3 Monaten nach Thymektomie mit einer klinischen Besserung zu rechnen. Kurzfristige Veränderungen der myasthenen Schwäche (z. B. unter psychischer Belastung, Menses oder nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie) haben in der Regel keine direkte Antikörper-Reaktion zur Folge. Die Titer-Abweichungen von mehr als 10 % vom Vorwert sind in der Regel mit entsprechenden klinischen Score-Veränderungen korreliert.

Die Korrelation von Titern und von klinischem Status ist bei Thymompatienten nach Thymektomie bzw. unter immunsuppressiver Therapie geringer als bei Nicht-Thymom-Patienten. Die Antikörpertiter-Dynamik bei diesen Patienten ist nur beschränkt als Akuitäts-Index der Erkrankung zu gebrauchen.

3.6.1 Schlußfolgerungen für das Therapiekonzept

3.6.1.1 Die Thymektomie

Die Thymektomie wird bei allen operationsfähigen Patienten mit Myasthenie bis zum 55. Lebensjahr, bei Patienten mit Verdacht auf Thymom und bei Patienten mit rasch progredientem Krankheitsverlauf bei Versagen der medikamentösen Therapie durchgeführt.
Bei mehr als 1/3 der Patienten führt die Thymektomie innerhalb von 6 Monaten zu einem befriedigenden Ergebnis.
Bei Patienten, die innerhalb von 3 Monaten keine ausreichende Besserung der myasthenen Symptomatik oder ein Rezidiv zeigen, können mit der kombinierten immunsuppressiven Therapie gute Behandlungserfolge erzielt werden.

Bei den Patienten mit perakuter Verschlechterung kann eine bessere Operationsfähigkeit durch präoperative Kombinationstherapie erreicht werden.
Die Behandlungserfolge dieser Patienten entsprechen durchaus den Erfolgen bei den Patienten, die präoperativ einen geringeren Manifestationsgrad der Erkrankung hatten.
Patienten mit benignen oder malignen Thymomen haben nach den vorliegenden Untersuchungen keine schlechtere Prognose als die übrigen Patienten.

3.6.1.2 Die kombinierte immunsuppressive Therapie

Die kombinierte immunsuppressive Therapie wird mit langsam einschleichender Dosierung mit wöchentlicher Erhöhung um 25 mg bis 75 oder 100 mg nach 3 - 4 Wochen gut vertragen und es ist nur bei wenigen Patienten eine kurzdauernde, leichte initiale Verschlechterung festzustellen.

Nach Erreichen der Maximalwirkung nach 3 - 4 Monaten erfolgt die schrittweise Reduktion und die alternierende Behandlung mit der Erhaltungsdosis von 12,5 - 25 mg. Dabei kommt es durch die gleichzeitige Azathioprin-Medikation nur selten zu Verschlechterungen oder zu Rezidiven, die aber durch Erhöhung der Azathioprin-Dosierung oder die genannte alternative Gabe von Prednison gut abgefangen werden können. Auch nach Absetzen von Prednison kann unter der Beibehaltung von Azathioprin in fast allen Fällen eine Verstärkung der myasthenen Schwäche vermieden werden.
Die Indikation für die kombinierte immunsuppressive Therapie stellt sich bei Patienten, die etwa 3 Monate postoperativ keine Besserung oder ein Rezidiv zeigen, bei Patienten über 55 Jahre und bei Patienten, die präoperativ eine starke Progression der Erkrankung zeigen.
Gegenüber der Monotherapie mit Azathioprin setzt die Wirkung viel früher ein und es sind außerdem "Therapieversager" (Mertens, 1969, 1977, Hertel et al., 1981) hier nie beobachtet worden. Ebenso sind Rezidive, wie sie unter Monotherapie mit Prednison beschrieben werden (Hertel et al., 1971, Fischer et al., 1976, Mann et al., 1976) unter der Kombinationstherapie nicht beobachtet worden.
In der Regel kann auch nach ausschleichendem Absetzen von Azathioprin die Stabilisierung der Symptomatik beibehalten werden.

Unter allen hier durchgeführten Therapien sind für den Therapieerfolg weder das Alter, das Geschlecht, die prätherapeutische Krankheitsdauer und Ausprägung der Erkrankung noch die Antikörper-Titer-Höhe von Bedeutung.

D) Zusammenfassung

In einer Langzeittherapiestudie wurden bei 38 Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, in festgelegten Zeitabständen, die Antikörpertiter gegen Acetylcholin-Rezeptor-Protein vor und im Verlauf verschiedener Therapiemaßnahmen bestimmt, wobei gleichzeitig der Ausprägungsgrad der myasthenen Schwäche nach einem eigens entwickelten Score quantifiziert wurde.
Die neue Bewertungsskala (Score) für die Quantifizierung des Ausmaßes der Muskelschwäche ist gegenüber subjektiven Werten relativ unempfindlich und gut reproduzierbar.
Studien zur Effektivität der Therapie wurden an 3 Gruppen gemacht:

I Thymektomie allein,

II Thymektomie und kombinierte immunsuppressive Therapie (Azathioprin und Prednison),

III Kombinierte immunsuppressive Therapie (Azathioprin und Prednison)
(in allen Gruppen wurde Pyridostigmin als Basistherapie gegeben).

Durch einen Vergleich der Gruppen konnte die Wirksamkeit der einzelnen Therapiemaßnahmen aufgezeigt und Erkenntnisse für das Therapiekonzept der Myasthenia gravis gewonnen werden. Die 38 Patienten zeigten eine Besserung der generalisierten-facio-pharyngealen und oculären Symptomatik um mehr als 50 %, ausgehend vom prätherapeutischen Score-Wert.
Durch Thymektomie allein, ließ sich etwa in 1/3 der Fälle innerhalb 1/2 Jahres eine Besserung erreichen. Besonders gute, überdurchschnittliche Erfolge ließen sich unter der Kombinationstherapie mit Azathioprin und Prednison mit oder ohne vorausgegangene Thymektomie erzielen.

Durch den Vergleich der Scorewert-Messungen mit den Antikörper-Titer-Bestimmungen konnte, in dieser Langzeitstudie, bei den meisten Patienten unter allen Therapiekombinationen eine enge Korrelation zwischen Antikörper-Titer-Veränderungen und Scorewert festgestellt und statistisch signifikant gesichert werden.
Durch diese enge Korrelation kann, bei Beobachtung der Antikörper-Titer-Dynamik

a) eine Aussage über die Aktivität des Autoimmunprozesses wie er der Myasthenia gravis zugrunde liegt gemacht,
b) die Effektivität der Therapiemaßnahmen beurteilt,
c) das individuelle Antikörperprofil des Patienten festgestellt werden.

Durch die Langzeitbeobachtung der Antikörper-Profile der Patienten zeigte sich, daß die Veränderungen der Antikörpertiter entsprechend den Änderungen des klinischen Verlaufes meistens vorausgehen. Damit kann man nicht nur Richtlinien für die Therapieführung ableiten, sondern auch längerfristig prognostische Aussagen treffen.

Literaturverzeichnis

- Aharanov A., Abramsky O., Tarrab-Hazdai R., Fuchs S. (1975)
  Humoral antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis.
  The Lancet 2, 340 - 342

- Almon RP., Andrews CG., Appel SH. (1974)
  Serumglobulin in myasthenia gravis: Inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors.
  Science 186, 55 - 57

- Appel SH., Almon RP., Levy N. (1975)
  Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis.
  N. Engl. J. Med. 293, 760 - 761

- Appel SH., Anwyl R., Mc Adams MW., Elias S. (1977)
  Accelerated degradation of acetylcholine receptor antibodies from cultured rat myotubes with myasthenia gravis-sera and globulins.
  Proc. Nat. Acad. Sci. 74, 2130 - 2134

- Appel SH., Elias SB. (1979)
  Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis.
  In: Dau (s. d.), pp. 52 - 58

- Arts WF., Oosterhuis HJ. (1977)
  In-vivo-Untersuchungen über den Einfluß von Kurz- und Langzeit-Glucocorticoidgabe auf einen neuromuskulären Block bei Mäusen.
  Aus: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. Ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K., G. Thieme Verlag Stuttgart 261 - 264

- Balzereit F. (1965)
Zytostatische Behandlung der Myasthenia gravis.
64. Tag Nordwestdtsch. Ges. Inn. Med. Hamburg

- Balzereit F., Bay Y., Rittmeyer OHP., Sobirey Chr. (1972)
Die Thymektomie im Behandlungsplan der Myasthenie.
201, 136 - 159

- Barkas T., Harrison R., Lunt GG., Stephenson FA., Behan PO., Simpson JA. (1979)
Acetylcholine receptor antibody titres in myasthenia gravis.
In: Behan PO., Rose FC. (eds) Progress in Neurological Research. Pitman, London, pp. 169 - 174

- Bartoccioni E., Scuderi F., Scopetta C., Evoli A., Tonali P., Guidi L., Bartoloni C., Terranova T. (1978)
Myasthenia gravis, thymektomie and antiacetylcholine receptor antibody.
J. Neurol. 224, 9 - 15

- Bender AN., Engel WK., Ringel SP., Daniels MP., Vogel Z. (1975)
Myasthenia gravis: A serum factor blocking acetylcholine receptors of the human neuromuscular junction.
Lancet 1, 607 - 608

- Bergström K., Franksson C., Matell G., von Reis G. (1973)
The effects of thoracic duct lymph drainage in myasthenia gravis.
Europ. Neurol. 9, 157 - 167

- Besinger UA., Toyka KV., Fateh-Moghadam A., Schumm F., Heininger A., Birnberger KC., Scandel P., Hömberg E., Struppler A. (1980)
Die Bedeutung eines quantitativen klinischen Bewertungssystems für die Verlaufsbeurteilung der Myasthenia gravis: eine prospektive Studie. In: Mertens HG., Przuntek H. (eds). Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Band I, Springer, Berlin, HK, NY, pp. 568 - 572

- Besinger UA., Toyka KV., Heininger K., Fateh-Moghadam A., Schumm F., Sandel P., Birnberger KL. (1981)
Long-term correlation of clinical course and acetylcholine receptor antibody in patients with myasthenia gravis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 377, 812 - 813

- Birnberger KL., Struppler A. (1976)
Therapie der Myasthenie.
Münch. med. Wschr. 118, 1653 - 1656

- Bolooki H., Schwartzman RJ. (1978)
Role of the steroids in management of patients with myasthenia gravis undergoing thymektomie.
J. Thorac. Cardio. vascul. surgery 75, 754 - 757

- Bradley RJ., Dwyer D., Morley BJ., Robinson G., Kemp GE., Oh SJ. (1978)
Humoral immunity in myasthenia gravis: relationship to disease serverity and steroid treatment.
Lancet 2 : 96

- Brunner NG., Berger CL., Namba T., Grob D. (1976)
Corticotropin and corticosteroids in generalized myasthenia gravis: comparative studies and role in management.
Ann. NY. Acad. Sci. 274 : 577 - 595

- Buckingham JM., Howard FM., Bernatz PL., Payne WS., Harrison EG., O'Brien BC., Weiland LH. (1976)
The value of thymektomie in myasthenia gravis.
Ann. Surg. 184 : 453 - 457

- Castleman B. (1966)
The pathology of the thymusgland in myasthenia gravis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 : 496 - 503

- Crousaz G. de, Fulpius BW. (1978)
Increased uptake of acetylcholine receptor antibody at motor endplate in myasthenic excerbation.
Lancet: 213 - 219

- Dau PC., Lindstrom JM., Cassel JK., Denys EM., Shev EE., Spitter LE. (1977)
Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis.
The New England J. of Medicine 297, 1134 - 1140

- Dau PC. (1979)
Plasmapheresis and immunobiology of myasthenia gravis.
Houghton Mufflin, Boston.

- Dau PC. (1980)
Plasmapheresis therapy in myasthenia gravis.
Muscle and nerve 3, 468 - 482

- Drachman DB., Angus CW., Adams RN., Kao J. (1978)
Effect of myasthenic patients immunglobulin on acetylcholine receptor turnover: selectivity of degradation process.
Proc. Natl. Accad. of Sci. 75 : 3422 - 3426

- Drachman DB. (1978)
"Myasthenia gravis". A disorder of acetylcholine receptors.
New Engl. J. of Med. 298 : 136 - 142, 186 - 193

- Drachman DB., Adams RN., Stanley EF., Pestronk A. (1980)
Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. J. of Neurol., Neurosurg., Psychiat. 43 : 601 - 610

- Dwyer DS., Bradley RJ., Oh SJ., Kemp GE. (1979)
A modified assay for antibody against nicotinic acetylcholine receptors in myasthenia gravis.
Clin. exp. immunol. 37 : 448 - 451

- Eaton LM., Clagett OT. (1950)
Thymektomie in the treatment of myasthenia gravis.
J. Amer. med. Ass. 142 : 963 - 967

- Eckmann L. (1974)
Thymektomie bei Myasthenia gravis.
Schweiz. med. Wschr. 104 : 74 - 77

- Elias SB., Appel SH. (1978)
Acetylcholine receptor in myasthenia gravis: increased affinity for alpha-bungarotoxin.
Ann. Neurol. 4 : 250 - 252

- Elmquist D., Hofmann WW., Kugelberg J., Quastel DMJ. (1964)
An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis.
J. Physiol. (Lond.) 174 : 417 - 434

- Emeryk B., Strugalska MH. (1976)
Evaluation of results of thymectomie in myasthenia gravis.
J. Neurol. 211 : 155 - 168

- Engel WK., Warmolts JR. (1971)
Myasthenia gravis: a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 183 : 72

- Engel AG., Lambert EH., Santa T. (1973)
Studies of long-term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor endplate tine structure.
Neurology (Minneap) 23 : 1273 - 1281

- Engel AG., Lambert EH., Howard EM. (1977/a)
Immune complexes (IgG and C 3) at the motor endplate in myasthenia gravis. Ultrastructural and light microskopic localization and electrophysiologic correlations.
Mayo-Clin. Proc. 52 : 267 - 280

- Engel AG., Lindstrom JM., Lambert EH., Lennon VA. (1977/b)
Ultrastructural localisation of the acetylcholine-receptor in myasthenia gravis and in its experimental autoimmune model.
Neurology (Minneap) 27 : 307 - 315

- Erbslöh F. (1972)
Aktuelle Therapie der Myasthenia gravis. I. Die spezifisch-symptomatische Behandlung.
Nervenarzt 43, 341 - 343

- Fambrough DM., Drachman DB., Satyamurti S. (1973)
Neuromuscular iunction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptor.
Science 182, 293 - 295

- Fassauer K., Huffmann G. (1977)
Verlauf der Myasthenia gravis. In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K., G. Thieme Verlag Stuttgart pp. 122 - 125

- Fateh-Moghadam A. (1979)
Bestimmung der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper
Klin. Wochenschr. 3, 174 - 178

- Fischer KC. Schwartzman NJ. (1976)
Oral corticosteroids in the treatment of ocular myasthenia gravis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 274, 652 - 658

- Fraser K., Simpson JA., Crawford J. (1978)
The place of surgery in the treatment of myasthenia gravis.
Br. J. Surg. 65, 301 - 304

- Fulpius BW., Zurn AD., Granato DA., Leder RM. (1976)
Acetylcholine receptor and myasthenia gravis.
Ann. New York Acad. Sci. 116 - 129

- Fulpius BW., Fontana A., Culnoud S. (1977)
Central nervous system involvement in experimental auto-immune myasthenia gravis.
The Lancet 2, 350 - 351

- Galbraith RF., Summerskill HJ., Muray J. (1964)
Systemic lupus erythematosus, cirrhosis and ulcerative colitis after thymectomie for myasthenia gravis.
New Engl. J. Med. 270, 229 - 231

- Genkins G., Papatestas AE., Horowitz SH., Kornfeld P. (1975)
Studies in myasthenia gravis: early thymectomy.
Amer. J. Med. 58 : 517 - 524

- Grossman W., Struppler A. (1977)
Die Physiologie der neuromuskulären Transmission
Aus: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K. G. Thieme Verlag Stuttgart 8 - 10

- Hammarström L., Smith E., Möller E., Franksson C., Martell G., v. Reis G. (1975)
Myasthenia gravis: Studies on HL-A antigens and lymphocyte subpopulations in patients with myasthenia gravis.
Clin. exp. Immunol. 21, 202 - 215

- Heilbronn E., Stalberg E. (1978)
The pathogenesis of myasthenia gravis.
J. of Neurochemistry 31 : 5 - 11

- Henry K. (1969)
Pathology. In: Myasthenia gravis ed by R. Hreene, London Heinemann pp. 70 - 96

- Herlein FW., Kunze K., Scheld H. (1980)
Thymektomie auch bei älteren Menschen erfolgreich.
Med. Tribune Kongressbericht 41, 88

- Hertel G., Ricker K. (1977)
Kriterien des Therapieerfolges. Aus: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K. G. Thieme Verlag Stuttgart, pp. 198 - 204

- Hertel G., Janzen RW., Lachenmayer L., Marquetand D., Mertens HG., Ricker K., Schumm F., Seitz D., Webeling ER. (1977)
Verlaufsbeobachtungen nach Thymektomie in einer multizentrischen Studie. Aus: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse. ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K., G. Thieme Verlag Stuttgart, pp. 227 - 236

- Hertel G., Ricker K., Schumm F., Fuchs P.
Begleitkrankheiten bei Myasthenie. Aus: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K., G. Thieme Verlag Stuttgart, pp. 127 - 132

- Hertel G., Mertens HG., Reuther P., Ricker K. (1979)
The treatment of myasthenia gravis with azathioprine.
Aus: Dau PC. (s. d.), pp. 315 - 328

- Howard FM., Duane DD., Lambert EH. (1976)
Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study.
Ann. of N. Y. Acad. Sci. 274, 596 - 607

- Ito Y., Miledi R., Molenaar PC. (1976)
Acetylcholine in human muscle.
Proc. R. soc. London Biol. 192, 475 - 480

- Ito Y., Miledi R., Vincent A., Newsom-Davis J. (1978)
Acetylcholine receptors and endplate electrophysiology in myasthenia gravis.
Brain 101, 345 - 368

- Jenkins RB. (1972)
Treatment of myasthenia gravis with prednisone.
Lancet 1, 765 - 767

- Johns TR. (1978)
Symposium on therapeutic controversies:
myasthenia gravis: steroids and immunosuppressive drugs.
Trans. Am. Neur. Assoc. 103, 278 - 280

- Kalies I., Kalden JR., Heinz F., Janzen RWC., Lachenmayer L. (1979)
Nachweis von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern im Serum von Myasthenie-Patienten unter Verwendung affinitätschromatographisch gereinigter humaner Acetylcholin-Rezeptor-Präparationen.
Klin. Wchschr. 57, 875 - 881

- Keesey J., Shaikh J., Wolfgam F., Chao Li Pen (1976)
Studies on the ability of acetylcholine alpha-bungarotoxin after exposure to myasthenic serum.
Ann. Acad. Sci. 274, 244

- Keesey J. (1979)
Indications for thymectomy in myasthenia gravis.
Br. Med. J. 2 : 611 - 613

- Kendall MG. (1957)
Rank Correlation Methods
2. Auflage Griffin, London

- Keynes E. (1949)
The results of thymectomy in myasthenia gravis.
Br. Med. J. 2 : 611 - 616

- Kjaer M. (1971)
Myasthenia gravis and myasthenic syndromes treated with prednisone.
Acta. Neurol. Scandinav. 47, 464 - 474

- Kordas M. (1968)
The effect of atropine and curarine on the time course of the endplate potential in frog satorius muscle.
Int. J. Neuropharmacol. 7, 523

- Kordas M. (1972)
An attempt at an analysis of the factors determining the time course of the end-plate current.
J. Physiol. (London) 224, 317

- Kornfeld P., Genkins G. (1974)
Current concepts in myasthenia gravis.
J. med. Soc. N. Y. 71 : 562 - 568

- Kornfeld P., Genkins G., Papatestas AE., Horowitz SH. (1978)
Steroid therapy in myasthenia gravis associated with thymoma.
Mt. Sinai Hosp. J. Med. 45, 106 - 115

- Kunze K. (1980)
Thymectomy in the treatment of myasthenia
Thoracic cardiovascular surgeon 28 : 380 - 385

- Laquer L., Weigert C. (1901)
Beiträge zur Lehre von der Erb'schen Krankheit
1. Über die Erb'sche Krankheit.
Neurolog. Zentralblatt 20, 594

- Le Brigand H., Levasseur P., Merlier M., Rojas-Miranda A., Gaud D., Noriant Y. (1972)
Cent thymektomies chez des mystheniques. Résultats lointains.
Rev. Neurologique 126, 267 - 274

- Lefvert AK., Bergström K., Matell G., Osterman PO., Pirskanen R. (1978)
Determination of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenic implications.
J. of Neurol. Neurosurg. Psych. 41, 394 - 403

- Lefvert AK., Cvenoud S., Fulpius B. (1981)
Binding properties and subclass distribution of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis.
J. of Neuroimmunology 1, 125 - 135

- Lennon VA., Lindstrom JM., Seybold ME. (1975)
Experimental autoimmune myasthenia gravis: a model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs.
J. Exp. Med. 141, 1365 - 1375

- Lennon VA., Lindstrom JM. (1976)
Experimental autoimmune myasthenia gravis: cellular and humoral immune responses.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 283 - 295

- Lennon VA. (1976)
Immunology of the acetylcholine receptor.
Immunol. commun 5, 323 - 344

- Lennon VA., Seybold ME., Lindstrom JM., Cochrane C., Ulevitch R. (1978)
Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmun myasthenia gravis.
J. Exp. Med. 147, 973 - 983

- Levine GD. (1979)
Pathology of the thymus in myasthenia gravis: current concepts.
In: Dau (s. d.), pp. 113 - 123

- Lewis RM., Tannenberg W., Schmitz C. (1974)
C-type viruses in systemic lupus erythematodes.
Nature (Lond.) 252, 78

- Limburg PC., Oosterhuis HJ., The TH. (1981)
Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: relation between clinical parameters and antibody concentration.
Aus: Myasthenia gravis - Pathogenesis and treatment
Ed: Satoyoshi E., University of Todyo Press pp. 223 - 231

- Lindstrom JM., Engel AG., Seybold ME. (1976/a)
Pathological mechanisms in experimental autoimmune myasthenia gravis: The passive transfer of EAMG in rats with anti-acetylcholine-receptor-antibodies.
J. Exp. Med. 144, 739 - 753

- Lindstrom JM., Seybold ME., Lennon VA., Wittinghams S., Duane DD. (1976/b)
Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis Prevalence, clinical correlates and diagnostik value.
Neurology 26, 1054 - 1059

- Lindstrom J. (1977)
An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis.
Clin. immunol. immunopathol. 7, 36 - 43

- Lindstrom J., Campbell M., Nave B. (1978)
Specifities of antibodies to acetylcholine receptors.
Muscle and Nerve 1, 140 - 145

- Lisak RP., Abramsky O., Schotland D. (1977)
Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis
Preliminary studies in 21 patients.
In: Dau (s. d.),

- Mann JD., Johns TR., Campa JF. (1976/a)
Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis.
Neurology (Minneap) 26, 729 - 740

- Maret G., Gamondés JP. (1980)
Résultats éloignés de la thyméktomie dans la myasthénie sans thymome. A propos de 45 observations.
Chir. thorac. cardiovascul. 34 : 173 - 176

- Matell G., Wedlung JE., Osterman PO., Pirskanen R. (1981)
Effects of long-term azathioprine on the course of myasthenia gravis.
In: Myasthenia gravis - Pathogenesis and treatment.
eds: Satoyoshi E., University of Tokyo Press pp. 373 - 382

- Mc Millan R., Longmire N., Yelenosky R. (1976)
The effect of corticosteroids on human IgG synthesis.
I. Immunol. 116 : 1592 - 1595

- Mertens HG., Balzereit F., Leipert M. (1969)
The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents.
Europ. Neurol. 2, 321 - 339

- Mertens HG., Hertel G. (1973)
Immunsuppressive Behandlung von Myasthenie und Polymyositis.
Med. Welt 24, 955 - 963

- Mertens HG., Hertel G. (1977)
Langzeittherapie mit Zytostatika
In: Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse ed: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K., G. Thieme Verlag Stuttgart, pp. 264 - 272

- Mittag T., Kornfeld P., Tormay A., Woo C. (1976)
Detection of antiacetylcholine receptor factors in serum and thymus from patients with myasthenia gravis.
New Engl. J. Med. 294 : 691 - 694

- Mittag T., Massa T., Kornfeld P., Papatestas A., Bender A., Genkins G. (1981)
Multiple forms of acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis.
Muscle and Nerve 4, 16 - 25

- Monnier VM., Fulpius BW. (1977)
A radioimmunassay for the quantitative evaluation of anti-human acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis.
Clin. exp. Immunol. 29 : 16 - 22

- Mulder DG., Braitman H., Wein L., Herrmann C. (1972)
Surgical management in myasthenia gravis.
J. cardiovasc. Surg. 63 : 105 - 113

- Namba T., Brown SB., Grob D. (1970)
Neonatal myasthenia gravis: Report of two cases and review of the literature Pediatries 45 : 488 - 504

- Nastuk WL., Plescia OJ., Osserman KE. (1960)
Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 105 : 177 - 184

- Newsom-Davis J., Pinching AJ., Vincent A., Wilson SG. (1978)
Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Investigation by plasma exchange.
Neurology (Minneap) 28 : 266 - 272

- Newsom-Davis J., Ward CD., Wilson SG., Pinching AJ., Vincent A. (1979)
Plasmapheresis: Short- and long-term benefits. In: Dau (s. d.) 199 - 208

- Newsom-Davis J. (1979/b)
Antiacetylcholine receptor antibody In: Myasthenia gravis clinical Neuroimmunology Ed: C. Rose Blackwell Scientific Publication Oxford, London, Edinbourgh, Melbourne, pp. 128 - 136

- Newsom-Davis J., Wilson SG., Vincent A., Ward CD. (1979/c)
Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis.
Lancet 1 : 464 - 468

- Nishitani H., Ohta M., Matsubara F., Konishi F., Noguchi S., Nakao K., Hayashi K., Uono K., Goto I., Oda K., Tsukagoshi H., Nakagawa S., Shoji S., Takahashi M., Kyo S. (1981)
Antiacetylcholine receptor antibodies and clinical state of myasthenia gravis.
In: Myasthenia gravis - Pathogenesis and treatment Ed: Satoyoshi E., Tokyo Press, pp. 207 - 222

- Okamoto S., Takegami T. (1981)
Current concepts of steroid therapie in myasthenia gravis. In: Myasthenia gravis - Pathogenesis and treatment Ed: Satoyoshi E., University of Tokyo press, pp. 383 - 397

- Olanow CW., Lane RJM., Roses AT. (1980)
Relationship between the acetylcholine-antibody titer and the clinical status of myasthenia gravis. Proceedings of the sixth congress in myasthenia gravis.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 31 : 97

- Oosterhuis HJGH. (1964)
Studies in myasthenia gravis.
J. Neurol. Sci. 1 : 512 - 546

- Oosterhuis HJGH., Witt D. de Haas (1968)
Rheumatic diseases in patients with myasthenia gravis. An epidemiological and clinical study.
Acta. Neurol. Scand. 44 : 219 - 227

- Oosterhuis HJGH. (1975)
The relation between the histopathology of the thymus gland and the effect of thymectomy in myasthenia gravis. In: Recent advances Myology ed: Bradley WG., Gartner-Medwin D., Walton JN. 517 - 521

- Oosterhuis HJGH. (1977/b)
Erfahrungen mit Glucocorticoiden. Myasthenia gravis und andere Störungen der neuromuskulären Synapse eds: Hertel G., Mertens HG., Ricker K., Schimrikg K.
Thieme Verlag Stuttgart pp. 246 - 251

- Osserman KE. (1958)
Myasthenia gravis.
Grune and Stratton New York.

- Osserman KE., Genkins G. (1971)
Studies in myasthenia gravis. Revue of a 20 year experience in over 1200 patients.
Mt. sinai J. Med. 38 : 497 - 537

- Papatestas AE., Genkins G., Horowitz SH. (1976)
Thymectomy in myasthenia gravis: pathologic, clinical and electrophysiologic correlations.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 274 : 55 - 573

- Patrik J., Lindstrom JM. (1973)
Autoimmune response to acetylcholine receptor.
Science 180 : 871 - 872

- Perez MC., Buot WL., Mercado-Dauguilan C., Bagabaldo ZG., Renales CD. (1981)
Stable remission in myasthenia gravis.
Neurology 31 : 32 - 37

- Perlo VP., Poskanzer PC., Schwab RS., Viets HR., Osserman KE., Genkins G. (1966)
Myasthenia gravis: Evaluation of treatment in 1355 patients.
Neurology 16 : 431 - 439

- Pinching AJ., Peters DK., Newsom-Davis JN. (1976)
Remission of myasthenia gravis following plasma exchange.
Lancet 2 : 1373 - 1376

- Pinelli P., Tonali P., Scopetta C. (1974)
Longterm treatment of myasthenia gravis with alternate-day prednisone.
Europ. Neurol. 12 : 129 - 141

- Pirskanen R., Tiilikainen A., Hokkanen E. (1972)
Histocompatibility antigens associated with myasthenia gravis.
Ann. clin. Res. 4 : 304 - 306

- Reuther P., Wiebecke G., Hertel G., Böske A., Mertens HG. (1979)
Plasmapheresebehandlung bei Myasthenia gravis.
Dtsch. med. Wochenschr. 104 : 1806 - 1810

- Riker WF., Baker T., Okamoto M. (1975)
Glucocorticoids and mammalian motor nerve excitability.
Arch. Neurol. (Chic.) 32 : 688 - 694

- Roses AD., Olanow WC., Mc Adams MW., Lane BS., Lane RJM. (1981)
No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis.
Neurolog. 31 : 220 - 224

- Rowland L. (1980)
Controversis about the treatment of myasthenia gravis.
J. Neurol. Neurosurg. Psych. 43 : 644 - 659

- Sanders DB., Howard JF., Johns TR., Campa JF. (1979)
High-dose daily prednisone in the treatment of myasthenia gravis. In: Dau (s. d.) pp. 289 - 306

- Santa T., Engel AG., Lambert EH. (1972)
Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure of myasthenia gravis.
Neurology (Minneap.) 22 : 71 - 82

- Sauerbruch F. (1912)
Die Eröffnung des vorderen Mittelfellraumes.
Bruns Beitr. klin. Chirg. 77 : 1

- Scadding GK., Thomas HC., Havard CWH. (1977)
Myasthenia gravis: acetylcholine receptor antibody titres after thymectomy.
Brit. Med. J. 1 : 1512

- Scadding GK., Vincent A., Newsom-Davis J., Henry K. (1981)
Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with histology.
Neurology 31 : 935 - 943

- Schade G., Ungeheuer B. (1967)
Die Indikation zur Thymektomie bei der Myasthenia gravis pseudo paralytica.
Thoraxchirurgie 6 : 668 - 672

- Schumm F. (1982)
Studien zum Nachweis von causalen und symptomatischen Therapieeffekten bei Myasthenia gravis. Habilitationsschrift für das Fach Neurologie an der Universität Tübingen.

- Scopetta C., Tonali P., Eroli A., David P., Crucitti F., Vaccario ML. (1979)
Treatment of myasthenia gravis.
J. Neurol. 222 : 11 - 21

- Seybold ME., Drachman DB. (1974)
Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis: reducing the hazards of treatment.
M. Engl. J. Med. 290 : 81 - 84

- Seybold ME., Baergen RN., Nave B., Lindstrom JM. (1978)
Anti-acetylcholine receptor antibody concentrations
after thymectomy in patients with myasthenia gravis.
Brit. med. J. 1051 - 1053

- Seybold ME., Lindstrom JM. (1979)
Serial anti-acetylcholine receptor antibody titres
in patients with myasthenia gravis: Effects of steroid
therapy. In: Dau (s. d.), pp. 307 - 314

- Shapiro MS., Namba T., Grob D. (1971)
Corticotropin therapy and thymectomy in management of
myasthenia gravis.
Arch. Neurol. 24 : 65 - 71

- Shy GM., Brendler S., Rabimoritel R. (1950)
Effects of cortisone in certain neuromuscular disorders.
J. Amer. med. Ass. 144 : 1353 - 1358

- Simpson JA. (1958)
An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis.
Brain 81 : 112 - 144

- Simpson JA. (1960)
Myasthenia gravis: A new hypothesis.
Scot. Med. J. 5 : 419 - 436

- Simpson JA. (1981/a)
Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. In: Walton J.,
Disorders of voluntary muscle. Churchill Livingstone,
Edinb., London, Melb., N. Y., 585 - 624

- Simpson JA. (1981/b)
The thymus in the pathogenesis and treatment of myasthenia gravis.
In: Satoyoshi E. (ed.) MG University of Tokyo press, 301 - 307

- Smith CLE., Hamarstrom L., Möller E., Lefvert AK., Matell G. (1978)
No significant relation of HLA-B8 and amount of antibodies directed to acetylcholine receptor protein in patients with myasthenia gravis.
Tissue Antigens 12 : 387 - 395

- Takahashi M., Kang J., Takeuchi H. (1978)
Evaluation of the effect of thymectomy in myasthenia gravis.
Med. J. Osaka Univers. 29 : 281 - 6

- Tindall RSA. (1980)
Humoral immunity in myasthenia gravis: Effect of steroids and thymectomy.
Neurology 30 : 554 - 557

- Torda C., Wolff HG. (1950)
Effect of pituitary hormones, cortisone and adrenalectomy on some aspects of neuromuscular function and acetylcholine synthesis.
Amer. J. Physiol. 16 : 534

- Toyka KV., Drachman DB., Griffin DE., Pestronk A., Winkelstein JA., Fischbeck KM., Kao J. (1977)
Myasthenia gravis: Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice.
N. Engl. J. Med. 296 : 125 - 131

- Toyka KV., Becker T., Fateh-Moghadam A., Besinger UA., Brehm G., Neumeier D., Heininger K., Birnberger KL. (1979)
Die Bedeutung der Bestimmung von ACH-Rezeptor-Antikörper in der Diagnostik der Myasthenia gravis.
Klin. Wschr. 57 : 937 - 942

- Van der Vaerden BL. (1955)
Mathematische Statistik
Springerverlag, Berlin.

- Vincent A., Scadding G., Thomas HC. (1976)
In vitro synthesis of antiacetylcholine receptor antibody by thymic lymphocytes in myasthenia gravis.
Lancet 1 : 305 - 307

- Vincent A., Newsom-Davis J. (1979)
Alpha-bungarotoxin and antiacetylcholine receptor antibody binding to human acetylcholin receptor.
In: Ceccarelli B., Clementi F. (eds.) Advances in cytopharmacology, Vol. 3, Raven Press, New York, pp. 269 - 278

- Vincent A. (1980)
Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis.
Physiological Reviews Vol. 60 : 756 - 823

- Walker MB. (1934/I)
Treatment of myasthenia gravis with physostigmine.
Lancet 1 : 1200 - 1201

- Warmolts JR., Engel WK. (1972)
Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis.
New Engl. J. Med. 286 : 17 - 20

- Weigert C. (1901)
Beitrag zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. Pathologie, Anatomie. Beitrag zur Erb'schen Krankheit.
Neurolog. Zbl. 20 : 597

- Wekerle H., Ketelsen VP. (1977)
Intrathymic pathogenesis and dual genetic control of myasthenia gravis.
Lancet 1 : 678 - 680

Lebenslauf

Am 13. 03. 1953 wurde ich, Christa Barthlen-Ruhnau, geborene Barthlen, als Tochter des Apothekers Bernhard Barthlen und seiner Ehefrau Dr. med. Marianne Barthlen geborene Zeuschner, in Tübingen geboren.

1960 - 1964	Volksschule in Tübingen
1964 - 1967	Wildermuth-Gymnasium in Tübingen
1967 - 1970	Gymnasium der Klosterschule Wald/Sigmaringen
1970 - 1972	Wildermuth-Gymnasium in Tübingen, mit Abitur
1972 - 1977	Studium der Biologie mit Diplomprüfung
1976 - 1982	Studium der Medizin in Frankfurt, Heidelberg und Tübingen
06.06.1980	Heirat mit Dr. med. A. Ruhnau
19.10.1982	3. Staatsexamen in Tübingen
Seit 01.12. 1982	Wissenschaftliche Angestellte an der Neurologischen Universitätsklinik

Druck Köhler Tübingen